Aus der Frauenklinik der
Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor:
Professor Dr. H.A. Hirsch

KLINISCHE UND HORMONELLE ASPEKTE DER OVULATIONSAUSLÖSUNG MIT HMG/HCG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Hubert Egenrieder
aus Schwäbisch Gmünd

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Frauenklinik der
Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor:
Professor Dr. H.A. Hirsch

KLINISCHE UND HORMONELLE ASPEKTE DER OVULATIONSAUSLÖSUNG MIT HMG/HCG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Hubert Egenrieder
aus Schwäbisch Gmünd

1983

Dekan: Prof. Dr. W. Frommhold

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. E. Schindler

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. Keller

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Professor Dr. A. E. Schindler meinen Dank aussprechen. Sein fachlicher Rat und seine freundliche Unterstützung waren mir eine große Hilfe.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543907_0048

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2.1. Diagnostische Kriterien
2.2. Hormonanalytische Methoden
2.3. Therapieschema
3. Ergebnisse
3.1. Patientenkollektiv
3.2. Diagnostische Ergebnisse
3.3. Dosierung und Behandlungsdauer
3.4. Behandlungserfolge mit HMG/HCG Therapie
3.5. Hormonprofile der stimulierten Zyklen
3.6. Statistischer Vergleich der graviden und nicht graviden Zyklen
3.7. Komplikationen der HMG/HCG Therapie
3.7.1. Überstimulation
3.7.2. Fehlgeburten
3.7.3. Mehrlingsschwangerschaften
3.8. Störfaktoren der Therapie
3.8.1. Hyperporlaktinämie
3.8.2. Sonstige Störfaktoren
4. Diskussion der Ergenisse
5. Statistischer Vergleich der Ergebnisse
6. Zusammenfassung
7. Literaturverzeichnis

UNIV. LEIDEN

Abkürzungen

Prog.	Progesteron
E_2	Oestradiol
LH	Luteinisierungshormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
Prol.	Prolaktin
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin
RIA	Radio Immuno Assay
HMG	human menopausal gonadotropin
HCG	human chorionic gonadotropin
SD	Standardabweichung
SEM	standard error of mean
L	Signifikanzniveau
$\bar{x}$	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant

1. Einleitung

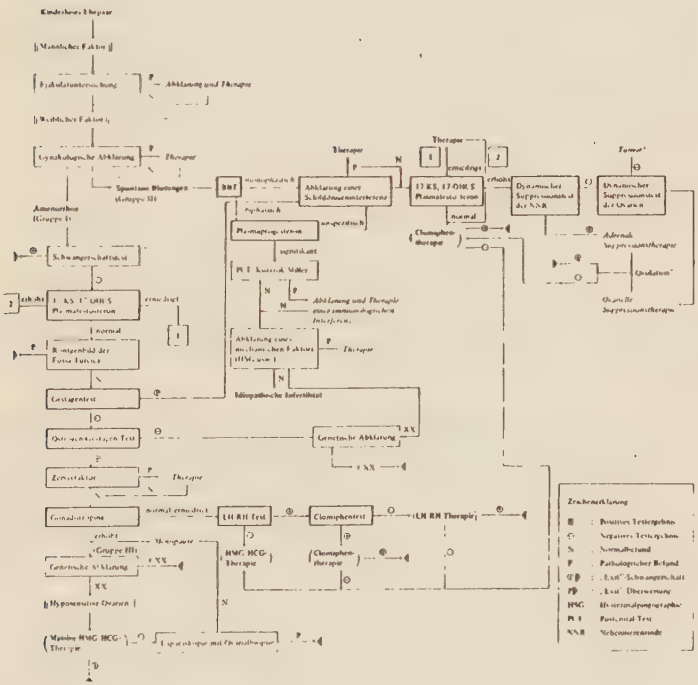
Auch in der heutigen Zeit erleben Frauen eine Sterilität oft als schweres persönliches Defizit, insbesondere dann, wenn bei beiden Partnern ein Kinderwunsch besteht.
Insofern weckten die Entdeckung und Einführung von ovulationsstimulierenden Medikamenten wie Clomiphencitrat (Dyneric^{R}) große Hoffnungen in der Sterilitätsbehandlung. Allerdings beschränken sich die erfolgreichen Stimulationsversuche auf Frauen, deren Hypothalamus noch eine gewisse Eigenrhythmik aufweisen. (Dignam et al 1969) Eine neue Möglichkeit der Behandlung ergab sich durch die Entdeckung der Gonadotropine und ihres Einflußes auf die Follikelreifung, Ovulation und Corpus luteum. Die Erfolge waren anfangs allerdings gering, da hauptsächlich tierische Präparate verwendet wurden.
Eine neue Möglichkeit der Behandlung steriler Patientinnen ergab sich, als Gemzell et al 1958 es gelang, die gonadenstimulierende Partialfunktion der Hypophyse amenorrhoeischer Frauen zu substitutieren, wobei er Gonadotropinpräparate verwendete, die aus Extrakten von menschlichen Hypophysen gewonnen wurden (Gemzell et al 1960).
Diese Befunde wurden kurz darauf durch Buxton et al 1961, Crooke et al 1963, Rosenberg et al 1962, Bettendorf et al 1961,1964 bestätigt.
Da die Zahl der zur Verfügung stehenden menschlichen Hypophysen begrenzt war, konnte die Therapie nur bei einer kleiner Zahl von Patientinnen angewandt werden. Zur gleichen Zeit gelang es Lunenfeld et al (1960,1962) anovulatorische Patientinnen mit gereinigten Extrakten aus Menopausenurin und Choriogonadotropin (HCG) zu behandeln und erfolgreich zu stimulieren (Lunenfeld et al 1963). In ihrer Wirksamkeit unterschieden sich die beiden Extrakte nicht, aber in ihrer Verfügbarkeit.

Insofern eröffnete dieser Ansatz den Weg, um im großen Rahmen in verschiedenen Zentren Patientinnen mit HMG/HCG zu stimulieren.
Das HMG besitzt eine hohe Aktivität, die dem im physiologischen Zyklus der Frau vorkommenden Follikel stimulierenden Hormon (FSH) und dem Luteinisierungshormon (LH) entspricht. Es stimuliert das Follikelwachstum der Eierstöcke bis zur Sprungreife. Menschliches Choriogonadotropin (HCG= human chorionic gonadotropin) - es ist biologisch wie immunologisch dem Luteinisierungshormon weitgehend gleich - wird dann zur Ovulationsauslösung gegeben.
In der vorliegenden Arbeit wird über die Erfahrung mit Gonadotropintherapie an der Universitätsfrauenklinik Tübingen im Zeitraum von 1973 - 1980 berichtet. Da durch neue Verfahren (Radioimmunoassay) es möglich wurde, exakte Plasmawerte der Steroidkonzentration zu bestimmen, werden schwerpunktsmäßig die Hormonprofile der Steroide während der stimulierten Zyklen dargestellt und miteinander verglichen. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß zum Zeitpunkt der Therapie die Steroidwerte nicht zur Verfügung standen und insofern ein Vergleich zwischen klinischen Parametern und Plasmaparametern retrospektiv notwendig und interessant ist.

2.1. Diagnostische Kriterien

Das diagnostische Vorgehen läßt sich anhand eines Flußdiagrammes darstellen:

Tab. 1



Lunenfeld, B., Glezerman, M., 1975
in: Obolensky, W., Käser, O.; Ovulation und Ovulationsauslösung, Bern, Stuttgart, Wien 1975, 67

Kam eine Patientin wegen Sterilität in die endokronologische Sprechstunde, so wurde zunächst eine eingehende klinische Untersuchung durchgeführt. Ergab diese Untersuchung keine Anhaltspunkte für eine Sterilität, wurde die Patientin aufgefordert eine Basaltemperaturkurve über drei Monate zu führen, bei Amenorrhoe wurde eine Schwangerschaft ausgeschlossen. Anschließend wurde ein endokrinologischer Status mit Plasmawerten von Oestradiol, Progesteron, Prolaktin, LH, FSH erstellt. Bei hohen Plasmawerten für Prolaktin wurde zum Ausschluß eines Hypophysentumors eine Zielaufnahme der sella turcica, sowie eine Gesichtsfeldbestimmung durchgeführt. Zur Überprüfung der endometriellen Reaktion wurde ein Gestagentest (Schindler et al 1976) durchgeführt. Bei negativem Gestagentest wurde ein Östrogentest anschließend durchgeführt.

Zur Überprüfung der hypothalamischen Ansprechbarkeit wurde ein Dynerictest mit 100mg Clomiphencitrat für 5 Tage durchgeführt (Schindler et al 1976). Erfolgte keine ovarielle Reaktion bzw. kein Gonadotropinanstieg, so wurde ein zweiter Versuch mit Dyneric^{R} und HCG unternommen.

Um die Funktionstüchtigkeit der Hypophyse zu überprüfen wurde ein LRH-Test durchgeführt. Dabei wurden vor der Injektion die Basalwerte für FSH und LH bestimmt, 25ug LRH i. v. injiziert und die Plasmawerte für LH und FSH nach 25 min und 45 min. bestimmt. Die Basalspiegel und das Stimulationsverhalten wurden nach den Human Pituitary Gonadotropinindex (HPGI) klassifiziert, der sich auf die WHO-Klassifikation bezieht (Keller und Mitarbeiter 1975).

Um eine endokrinologische Interferenz von seiten der Schilddrüse auszuschließen, wurde T3 und T4 bestimmt.

Um eine Beeinträchtigung der Ovulation durch erhöhte Androgene auszuschließen, insbesondere da ein Teil der Patientinnen Akne und Hirsutismus aufwiesen, wurden die

17 Ketosteroide im Urin bestimmt.
Zur Überprüfung der Durchgängigkeit der Tuben wurde eine Hysterosalpingographie durchgeführt. Routinemäßig wurde vor Beginn der Therapie vom Partner ein Spermiogramm erstellt. Bei eingeschränkter Fertilität wurde versucht diese therapeutisch zu verbessern.
Während des Stimulationszyklus wurde nach dem Coitus ein Postcoitaltest (Sims Huhnertest) durchgeführt und bei Verdacht auf immunologische Unverträglichkeit ein Kurzrock-Miller Test durchgeführt.

2.2. Hormonanalytische Methoden

Um vergleichbare Hormonwerte für einen stimulierten Zyklus zu erhalten, ist es notwendig, eine exakte und wenig aufwendige Plasmahormonbestimmungsmethode zu verwenden. Dies wurde erst durch die Einführung des Radioimmunoassay (RIA) möglich.
LH, FSH und Prolaktin wurden im Plasma mit der Doppelantikörpermethode bestimmt (Joel et al 1974); Plasmaoestradiol (E_2) und Plasmaprogesteron wurden in Anlehnung an die Methode von Abraham modifiziert nach Friedrich et al 1974 mit Hilfe spezifischer Antiseren bestimmt.
Dabei wurden folgende Materialien verwendet:

LH	LER 960 zur Iodierung, LER 907 als Standard Anti hLH (Batch Nr. 1)[1]
FSH	LER 1366 zur Iodierung, LER 907 als Standard, Anti hFSH (Batch Nr. 3)[1]
Prolaktin	Human Prolaktin Kit V-L-S Nr. 1[1]
Oestradiol	Antiserum gegen Oestradiol-6-oxo:BSA als Antigen
Progesteron	Antiserum gegen Progesteron -11-oxo: BSA als Antigen

1 Erhalten von National Pituitary Agency, NIH, Bethesda USA

Tab. 1 Schindler S. 114, 1976

2.3. Therapieschema

Grundsätzlich wäre es falsch, bei der HMG/HCG Therapie nach einem starren Therapieschema vorzugehen; die Therapie muß den individuellen Gegebenheiten und dem jeweiligen Zyklusverlauf angepaßt werden.
Nach Abschluß der Voruntersuchungen wurde bei positiven Gestagentest eine Entzugsblutung herbeigeführt. Danach wurde standardisiert am 5. Tag post menstruationem mit HMG- Therapie begonnen. Die tägliche Dosis betrug im Normalfall 150 I.E. HMG, d.h. 2 Ampullen Humegon^{R} der Firma Organo bzw. Pergonal^{R} der Firma Serono;. die Therapie wurde durch eine tägliche gynäkologische Untersuchung mit Bestimmung der Cervixfaktoren inklusive des Farnkrauttestes kontrolliert und die tägliche HMG Dosis den ovariellen und cervikalen Faktoren angepaßt. Die palpatorisch ermittelte Ovargröße wurde durch eine Ultraschallmessung verifiziert.
Bei jeder gynäkologischen Untersuchung wurde Blut zur Hormonanalyse von Oestradiol und Progesteron abgenommen; die Ergebnisse dieser Hormonanalysen standen allerdings erst nach der Therapie zur Verfügung, sodaß die klinischen Parameter erst retrospektiv mit den hormonanalytischen verglichen werden konnten.
Zur Auslösung der Ovulation wurden standardisiert 10.000 I. E. HCG gegeben, das in Ampullen zu 1000,2000 und 5000 I. E. zur Verfügung stand. Gelegentlich wurden auch bei wiederholter ineffektiver Stimulation 15.000 I.E. verabreicht.
Nach erfolgtem Koitus wurden die Patientinnen zum Sims Huhnertest wieder einbestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 48 Patientinnen im Alter von 24 Jahren bis 35 Jahren (durchsnittliches Alter 29,31 Jahre ± SD 3,11) wegen anovulatorischer Sterilität im Zeitraum von 1973 bis 1980 der Unviversitätsfrauenklinik behandelt. Die Behandlung erfolgte durch Ovulationsauslösung mit HMG/HCG, wobei 99 Zyklen stimuliert wurden. Bei 41 Patientinnen lag eine sekundäre Amenorrhoe vor, wobei 12 Patientinnen eine post pill Amenorrhoe aufwiesen. Bei 3 Patientinnen lag eine primäre Amenorrhoe vor und 4 Patientinnen wiesen eine Corpus luteum Insuffizienz auf. Von den 48 Patientinnen waren 38 Patientinnen mit Dyneric^{R} bzw. Dyneric/HCG vorbehandelt.

3.2. Diagnostische Ergebnisse

Von den 48 Patientinnen wiesen 24 Patientinnen normogonadotrope Ausgangswerte auf, während 22 Patientinnen hypogonadotrop waren. Nach dem HPGI- Index (Human Pituitary Gonadotropin Index) hatten 22 Patientinnen einen LH-Basisspiegel von unter 30ng (Gruppe BI), 13 Patientinnen wiesen einen Basisspiegel von 30-60ng auf (Gruppe B II) und 11 Patientinnen lagen in der Gruppe B III mit einem Basis-LH- Spiegel von über 60ng. Die genannten LH-Werte beziehen sich auf den Standard LER 907.
Im LRH-Test, der bei 26 Patientinnen durchgeführt wurde, zeigten 7 Patientinnen eine fehlende Stimulierbarkeit (R 0), 6 Patientinnen waren eingeschränkt stimulierbar (R1) und bei 13 Patientinnen lag eine normale Stimulierbarkeit (R2) vor.
Wie zu erwarten, lagen alle Patientinnen mit fehlender Stimulierbarkeit der Hypophyse im B1-Bereich, d.h. mit Basal LH- Werten unter 30ng/ml, während bei Patientinnen mit normaler Stimulierbarkeit eine Häufung in der B III Gruppe feststellbar ist.

Tabelle Nr. 2 Ergebnisse d. LRH-Test

	Ro	R_1	R_2
B I	7	4	3
B II	-	2	4
B III	-	-	6

Der Dyneric-Test war bei 38 Patientinnen negativ, bei 10 Patientinnen wurde er nicht durchgeführt. 39 Patientinnen zeigten einen normalen Prolaktinspiegel, 9 Patientinnen waren hyperprolaktinämisch. Bei 2 Patientinnen konnten röntgenologisch eine Sellavergrößerung nachgewiesen werden.
Die Fertilitätsuntersuchung des Partners ergaben bei 35 Patienten eine Normospermie, wobei 6 Patienten erst nach therapeutischer Intervention (Varicocceleoperation) normosperm waren. 4 Patienten wiesen Asthenozoospermie auf, 2 waren oligozoosperm und bei 7 Patienten war das Ergebnis des Spermiogrammes nicht mehr erurierbar.

3.3. Dosierung und Behandlungsdauer

Das zentrale Problem der Gonadotropinbehandlung stellt die optimale Dosierung dar. Ziel der Behandlung sollte es sein, eine möglichst hohe Graviditätsrate bei möglichst geringer Gefahr der ovariellen Überstimulation und der Mehrlingsschwangerschaft zu erreichen.
Wie schwierig das im Einzelfall sein kann, zeigt sich schon darin, daß die Gesamtdosis an HMG, ausgedrückt in internationalen Einheiten FSH, die pro Zyklus gegeben wurde, individuell zwischen 612 I.E. FSH und 6.075 I.E. FSH schwankt. Die mittlere HMG Dosis liegt bei 2.223 I.E. FSH ± SD 863 I.E. FSH.
Geht man der Frage nach ob sich die HMG Dosis der graviden Zyklen von den nicht graviden unterscheidet, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Auch die Zyklen die unter HMG/HCG Therapie anovulatorisch verliefen, weisen keinen signifikanten Dosisunterschied zu den ovulatorischen auf.

Tabelle Nr. 3
Vergleich der graviden/nicht graviden Zyklen und der ovulatorischen/anovulatorischen bzgl. der HMG-Gesamtdosis (I.E. FSH), L = Signifikanz

	Mittelwert	Standardabweichung	L
grav./ nicht grav.	grav. $\bar{x}$=2298	± 1051	n.s.
	nicht grav. $\bar{x}$=2157	± 736	n.s.
ovul./ nicht ovul.	ovul. $\bar{x}$=2004	± 757	n.s.
	an-ovul. $\bar{x}$=2184	± 874	n.s.

Unterteilt man die Patienten nach der WHO-Klassifikation in normo-und hypogonadotrop,so zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der verabreichten HMG Dosis pro Zyklus. Die Patientinnengruppe mit hypogonadotropen Basissekretion weisen einen hoch signifikanten (L =1%) höheren Mittelwert der verabreichten HMG Dosis pro Zyklus auf als die Gruppe der Normogonadotropen.

Tabelle Nr. 4
HMG-Gesamtdosis (I.E. FSH) unterteilt nach hypo/normogonadotroper Basissekretion (L=Signifikanz)

	Mittelwert	Standard-abweichung	L
hypogon. B I	2412	± 908	1%
normogon. B II,III	1881	± 676	1%

Die durchschnittliche Stimulationsdauer betrug 12,53 Tage pro Zyklus ($\bar{x}$ = 12,53 ± SD 2,68 Tage), wobei die längste Stimulationsphase 19 Tg. dauerte, die kürzeste 9 Tg.

3.4. Behandlungserfolge mit HMG/HCG Therapie

Insgesamt wurden bei 48 Patientinnen 99 Zyklen stimuliert; dies entspricht einer Behandlungsintenstiät von 2,06 Zyklen pro Patientin. Von den 99 Zyklen verliefen 87 ovulatorisch (87,9%), 12 verliefen anovulatorisch. Dabei konnnten 31 Graviditäten erreicht werden; dies entspricht einer Graviditätsrate von 64,6%. 2 Patientinnen wurden unter HMG Therapie zweimal gravide. Die durchschnittliche Zyklusdauer betrug 29,36 ± SD 2,8 Tg. Dabei war die Corpus luteum Phase im Durchschnitt 14,47 Tg. ± SD 3,2 Tg. lang, der durchschnittliche Ovulationstermin lag bei 14,89 Tg. ± SD 3,6 Tg.

Vergleicht man die erzielten Graviditäten mit der Zyklusintensität, so zeigt sich, daß die meisten Graviditäten im ersten Stimulationsversuch erzielt wurden. Allerdings liegt in der Gruppe der Graviditäten, die durch eine einmalige Stimulation erreicht wurden die Rate der Fehlgeburten sehr hoch (3 Aborte). Mit zunehmenden Stimulationsversuchen nimmt die Chance der Gravidität ab.

Tabelle Nr. 5
Vergleich der Stimulationsversuche pro Patientin mit der Graviditätsrate

	Anzahl der Stimulationsversuche			
	1x	2x	3x	>3x
Anzahl der Graviditäten	15	8	4	4

Damit ergibt sich eine Behandlingseffizienz (Zahl der Behandlung/Gravidität) von 3,19.

Von den 31 Graviditäten, die unter HMG/HCG Therapie erreicht werden konnten, verliefen 28 normal, während bei 3 Patientinnen ein abortus incompletus auftrat. Dies entspricht einer Abortrate von 9,67%.
25 Patientinnen der Graviden bekamen Einlinge, 6 bekamen Gemini. Dies entspricht einem Prozentsatz von 19,3% für Mehrlingsschwangerschaften.
Zum Geburtsverlauf läßt sich feststellen, daß 16 Geburten spontan verliefen, 1 Partus per forceps, 1 Partus per vacuum; bei 4 Patientinnen mußte eine sectio caesari durchgeführt werden. 8 Schwangerschaften waren zum Zeitpunkt der Arbeit noch nicht beendet.
Überprüft man den Zusammenhang zwischen Graviditätsrate und endogener Basissekretion, so zeigt sich, daß die gonadotrope Ausgangssituation kein entscheidendes Kriterium für die Graviditätschance darstellt. Unter den 31 Graviditäten befanden sich 14 normogonadotrope Patientinnen und 13 hypogonadotrope Patientinnen. Bei den nichtgraviden waren 10 normogonadotrop und 9 hypogonadotrop. Der Korrelationskoefizent beträgt r_{o_0} = 0,219 d.h. der Zusammenhang zwischen Gravidität und gonadotroper Ausgangslage ist gering.Betrachtet man den Einfluß des Alters der Patientin die gravide wurde, so zeigt sich, daß in der Gruppe der 26-30 Jährigen die meisten Graviditäten auftraten, allerdings liegt auch die Zahl der nicht-graviden hoch.(vgl.Tab.)

Tabelle Nr. 6
Einfluß des Alters auf die Gravidität

Alter	Gravidität	nicht gravide
21 - 25	3	3
26 - 30	18	10
31 - 35	10	5
größer 36	-	1

Da in der Untersuchung zwei Präparate verschiedener Firmen verwendet wurden (Humegon^{R} der Firma Organon und Pergonal^{R} der Firma Serono) ist ein Vergleich bezüglich der Graviditätsrate sinnvoll.

Tabelle Nr. 7
Vergleich der verwendeten Präparate zum Therapierfolg

	Humegon^{R}	Pergonal^{R}
anovul.	5	8
ovul.	11	43
grav.	5	18
Zwilling	3	3
Abort	1	2
Ovulationsrate	79%	89%
Graviditätsrate bezogen auf Zyklen	33%	31%

Wie aus der Tabelle hervorgeht wurden die Präparate nicht systematisch variiert, sodaß die Anzahl der stimulierten Zyklen nicht gleich verteilt ist. Daher ist es nur möglich, prozentuale Angaben bzgl. der Graviditätsrate zu machen. Die Ovulationsrate unterscheidet sich um 10% zwischen Humegon^{R} (79%) und Pergonal^{R} (89%), während die Graviditätsrate mit 33% bei Humegon^{R} und 31% bei Pergonal^{R} fast identisch ist. Somit läßt sich in unserer Untersuchung mit Pergonal^{R} eine höhere Ovulationsrate erzielen, wobei allerdings die Ungleichverteilung der Stimulationen zu berücksichtigen ist.

3.5. Hormonprofile der stimuliertem Zyklen

Um die Variabilität der individuellen Zyklusverläufe darzustellen, ist es sinnvoll, die Hormonprofile samt Cervixfaktoren über einen stimulierten Zyklus hin graphisch zu verfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die individuellen Spiegel für Östradiol und Progesteron sehr stark variieren und somit der Maßstab zwischen 1.000pg E_2, 2.000pg E_2 und 5.000pg E_2 wechselt.
Zuerst wird eine Gruppe Patientinnen dargestellt, deren Plasmawerte relativ hohe Absolutwerte aufweisen und die mit dem ersten Stimulationsversuch gravide wurden und insofern eine optimale ovarielle Ansprechbarkeit aufweisen.
Abb. 1 Pat. S.B. 26J. normogonad. sek. Amenorrhoe

Die Pat. wurde im ersten Stim. Versuch gravide. Das Hormonprofil zeigt einen hohen E_2 Anstieg (8.Stim.Tg. 1797pg/ml) mit zweigipfligem Verlauf bei relativ sanften Prog.Anstieg mit treppenförmigen BT Anstieg. Die ovarielle Reaktion ist normgerecht bei relativ niedriger HMG-Gesamtdosis.

Abb.2 Pat. G.E. 31J. normogonad. Corpus luteum Insuff. post pill
Die Pat. wurde im ersten Stim.Versuch zum zweitenmal gravide (1.Gravidität ohne HMG Therapie). Das Hormonprofil zeigt einen typischen zweigipfligen E_2 Verlauf und postovulatorischen Prog.Anstieg und adäquatem BT Anstieg bei relativ geringer HMG Gesamtdosis (135/I.E.)

Abb.3 Pat. L.S. 30J. normogonad. sek. Amenorrhoe

Die Pat. wurde im ersten Stim.Versuch gravide. Das Hormonprofil zeigt einen typischen Verlauf bei ausgeprägter ovarieller Reaktion mit langem Behandlungsintervall.

Im Gegensatz dazu werden 3 Patientinnen mit relativ niedrigen Plasmawerten vorgestellt, bei denen der erste Zyklus anovulatorisch verlief und die im zweiten gravide wurden.

Abb. 4 Pat. H. J. 30J. normogonad. sek. Amenorrhoe

Die Pat. wurde zweimal stimuliert, wobei der erste Zyklus anovulatorisch verlief und sie im zweiten gravide wurde. Bei normalen Hormonprofil ist ein relativ später Ovulationstermin auffällig.

Abb 5 Pat. D. M. 26J. hypogonad. sek. Amenorrhoe

Die Pat. wurde zweimal stimuliert, der erste Zyklus verlief anovul., der zweite gravide. Im zweiten Zyklus zeigt sich ein steiler, normalwertiger E_2 und Prog.anstieg mit Ovul.Termin am 17.Tg.

Abb. 6 Pat. O.F. 33J. hypogonad. prim. Amenorrhoe

Pat. wurde im ersten Stim.Versuch gravide bei normalem Hormonprfil und adäquater ovarieller Reaktion.

Diese Gruppe stellt Patientinnen dar die erst im 3. Stimulationsversuch gravide wurden.

Abb. 7,8,9 Pat. P. J. 26J. normogonad.sek.Amenorrhoe

Die Pat. wurde dreimal stimuliert, der erste Zyklus verlief ovulatorisch, der zweite anovulatorisch und der dritte gravide. Der erste Zyklus zeigt einen steilen E_2 Anstieg bei geringem Prog.anstieg und fehlender BT- Steigerung. Der zweite Zyklus verläuft insuffizient bei fehlendem E_2 und Prog.anstieg. Der dritte Zyklus weist einen ovul Prog.anstieg um den 15.Tg. auf mit anschließender ausgeprägter ovariellen Reaktion.

Abb. 10,11,12 Pat.B.A. 33J. normogonad. sek. Amenorrhoe, post pill

Die Pat. wurde dreimal stimuliert, erster und zweiter Zyklus ovulatorisch und dritter Zyklus gravid. Der

erste Zyklus zeigt eine geringe ovarielle Ansprechbarkeit bei niedrigen Plasmawerten, während der zweite Zyklus normale Plasmawerte aufweist. Der dritte Zyklus zeigt einen steilgipfligen E_2 Anstieg und gutem darauf folgenden Prog. anstieg bei vergleichsweisen hohen Steroidlevels. Die ovarielle Größenzunahme ist ausgeprägt und zeigt polycystische Ovarien (OHSS Grad II)

Abb. 13,14 Pat. H.A. 33 J. hypogonad. sek. Amenorrhoe

Pat. wurde dreimal stimuliert, wobei der erste Zyklus anovulatorisch verlief (Kein E_2 und Prog.anstieg); der zweite Zyklus verlief ovulatorisch mit relativ geringen E_2 Anstieg und normalem Prog.anstieg. Dem zufolge war die ovarielle Reaktion gering, die BT weist eine hypertherme Phase auf. Im dritten Zyklus wurde die Pat. gravide bei sehr sprunghaften E_2 und Prog.verlauf. Die FSH Gesamtdosis stieg von 2.400 I.E. über 2.625 I.E. zu 6.075 I.E. FSH .

Nachdem die bisherigen Profile relativ typisch verliefen, weisen folgende Patientinnen atypische Profile auf.

Abb. 15 Pat. K.C. 24J. normogonad. sek. Amenorrhoe

Die Pat, wurde einmal stimuliert und wurde gravide, obwohl das E_2 einen eingipfligen Verlauf zeigt mit postovulatorischer Rückkehr auf einen niedrigen level.

Abb. 16, 17 Pat. M.H. 30J. hypogonad.sek. Amenorrhoe
Die Pat. wurde auswärts viermal stimuliert, in Tübingen zweimal; der erste Zyklus verlief ovulatorisch, im zweiten wurde sie gravide. Die beiden Hormonprofile verlaufen fast identisch, allerdings liegt der Zeitpunkt des Koitus im zweiten Zyklus wesentlich später, was sich für die Konzeption als günstig erweist, obwohl der BT Anstieg früher liegt.

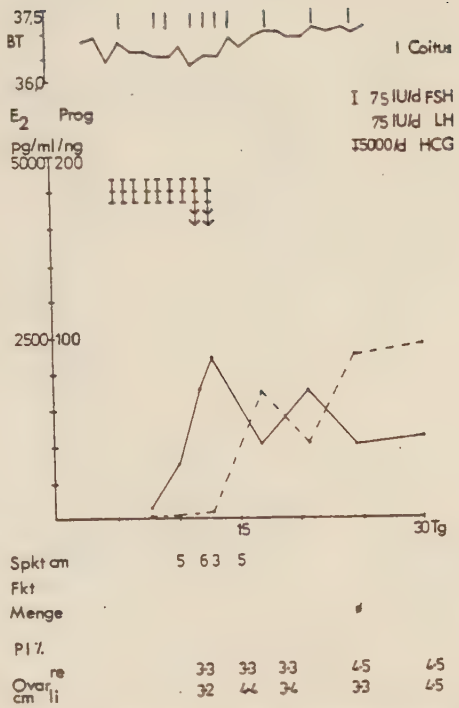


Abb.1: Pat.S.B. 26J. normogonad. sek. Amenorrhoe, 1.Zyk. grav.

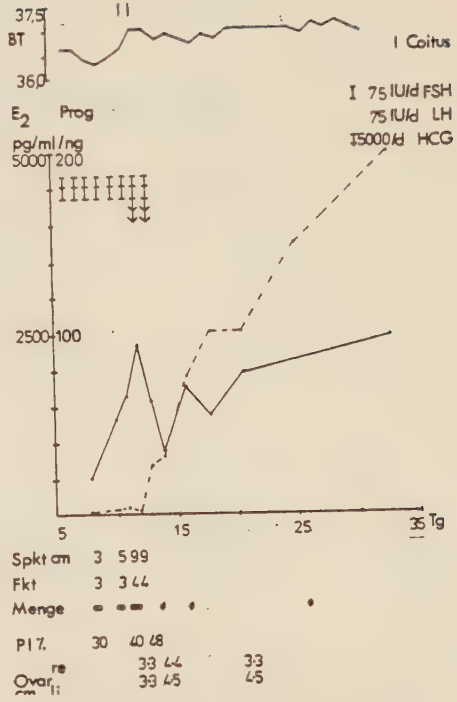


Abb.2.: Pat.G.E. 31J. normogonad. Corpus luteum Insuff.post pill 1.Zyk. grav.

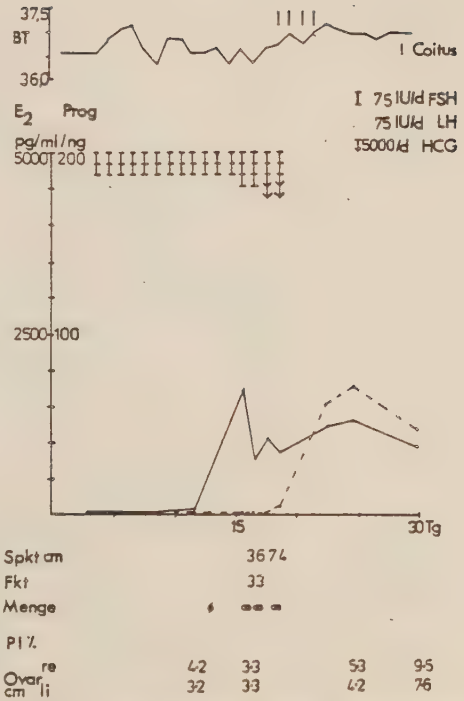


Abb.3: normogonad. sek. Amenorrhoe
Pat.L.S. 30J. 1.Zyk. grav.

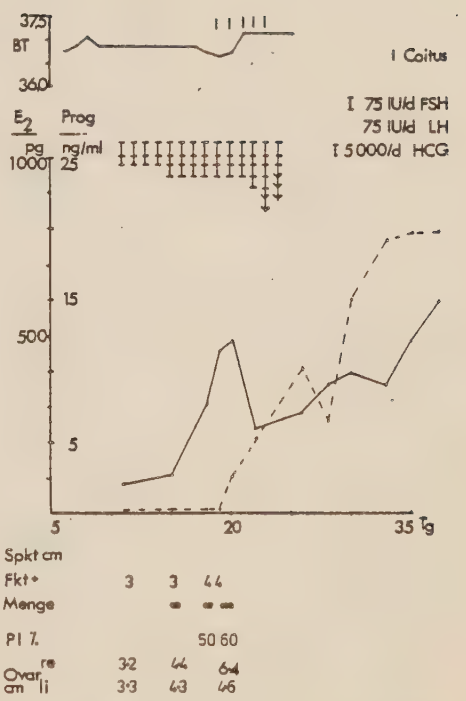


Abb.4: Pat.H.J. 30J. normogonad.
sek. Amenorrhoe, 2.Zyk. grav.

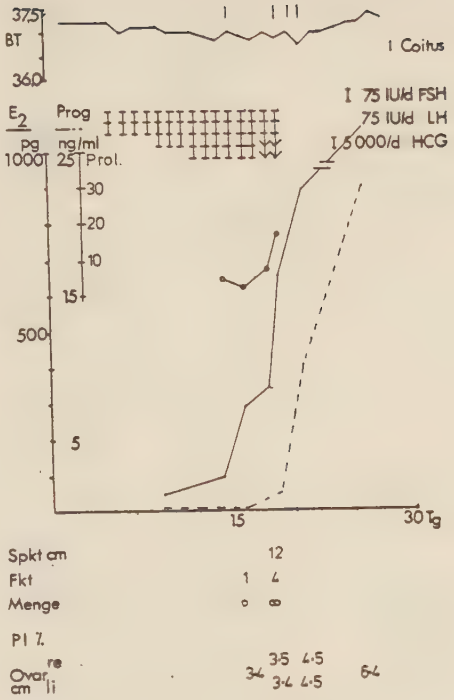


Abb.5: Pat.D.M. 26J. hypogonad. sek. Amenorrhoe, 2.Zyk. grav.

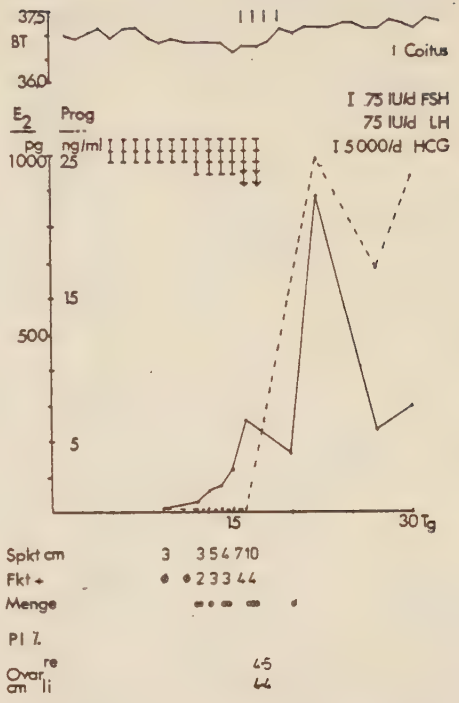
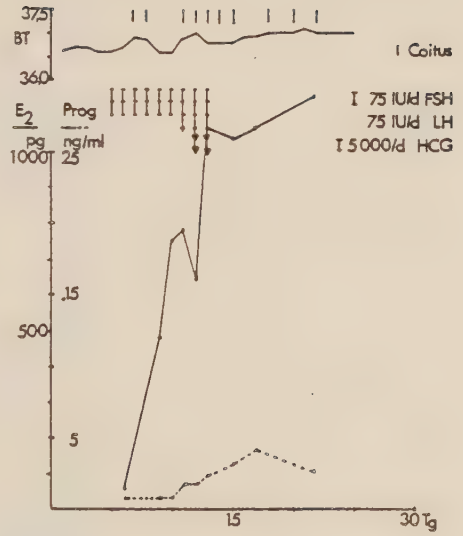
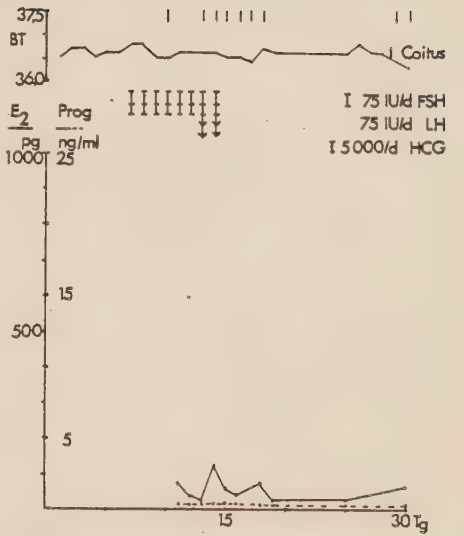


Abb.6: Pat. O.F. 33J.hypogonad. prim. Amenorrhoe, 1.Zyk. grav.



Spkt cm	9	10	5	5	
Fkt +	3	3	4	4	
Menge			∞		
Pl T.	5	6	5	24	
Ovar re			3·2	3·3	4·4	4·4
Ovar li			3·3	4·3	4·4	4·4

Abb.7: Pat.P.J. 26J. normogonad. sek. Amenorrhoe, 1.Zyk. ovul.



Spkt cm	4	6	9	
Fkt +	1	3	3	
Menge	∞	∞		
Pl T.	2	10		
Ovar re	3·4	4·5		
Ovar li	3·3	4·4		

Abb.8: Pat.P.J. 26J. normogonad. sek. Amenorrhoe, 2.Zyk. anovul.

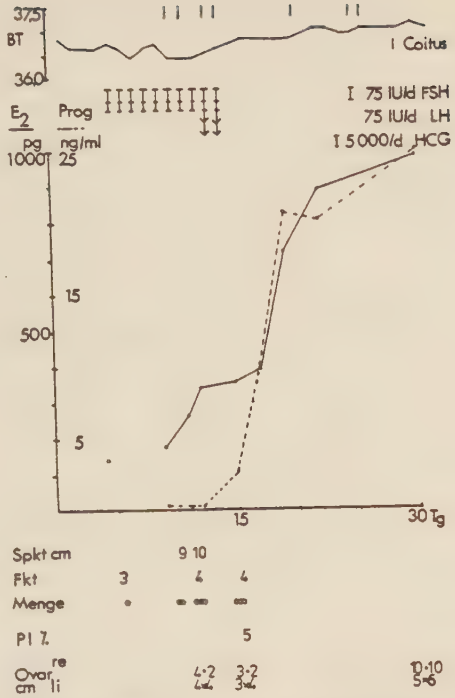


Abb.9: Pat.P.J. 26J. normogonad. sek. Amenorrhoe, 3.Zyk. grav.

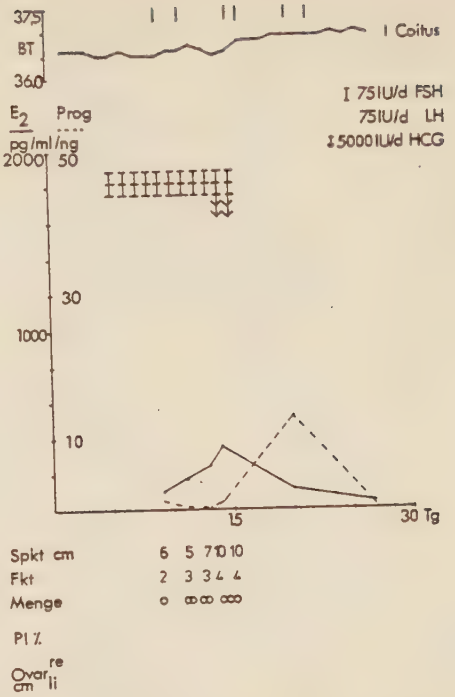


Abb. 10: Pat. B.A. 33J. normogonad. sek. Amenorrhoe post pill, 1.Zyk. ovul.

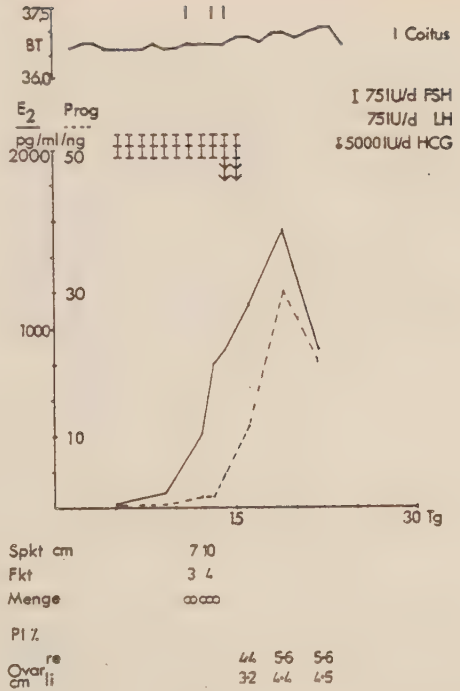


Abb.11: Pat.B.A. 33J. normogonad.sek. Amenorrhoe post pill, 2.Zyk.ovul.

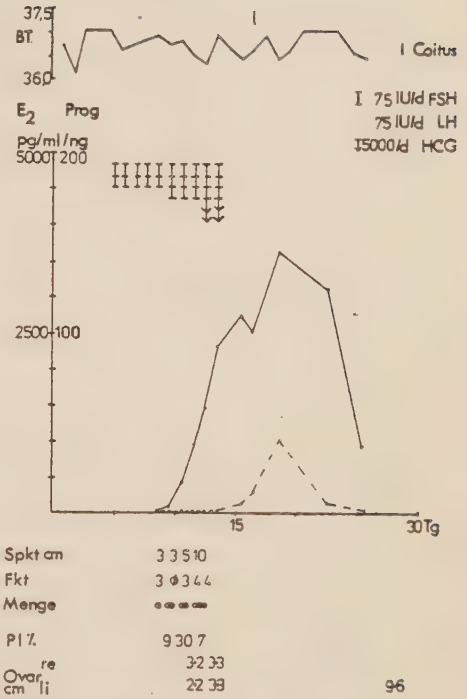


Abb.12: Pat.B.A. 33J. normogonad.sek. Amenorrhoe post pill, 3.Zyk. gravide

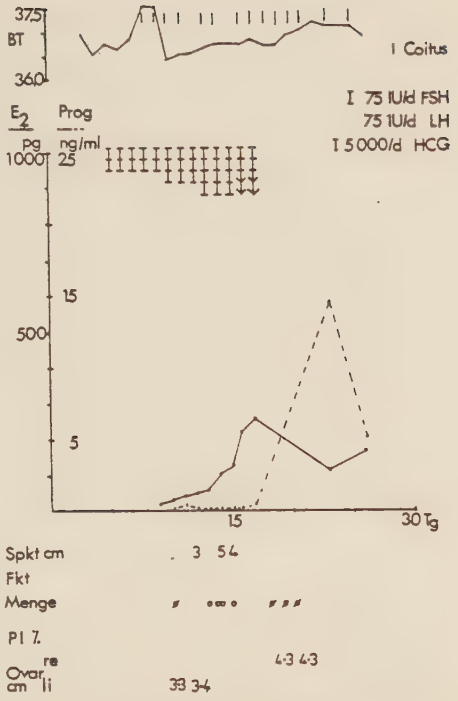


Abb.13: Pat.H.A. 33J. hypogonad. sek. Amenorrhoe, 2.Zyk. ovul.

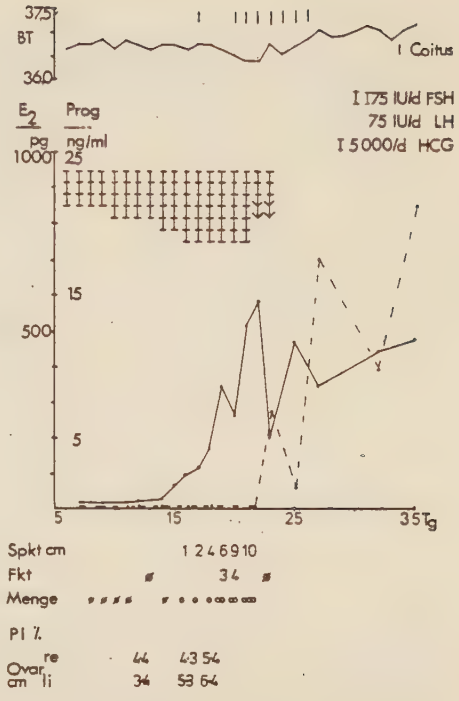


Abb.14: Pat.H.A. 33J. hypogonad. sek. Amenorrhoe, 3.Zykl. grav.

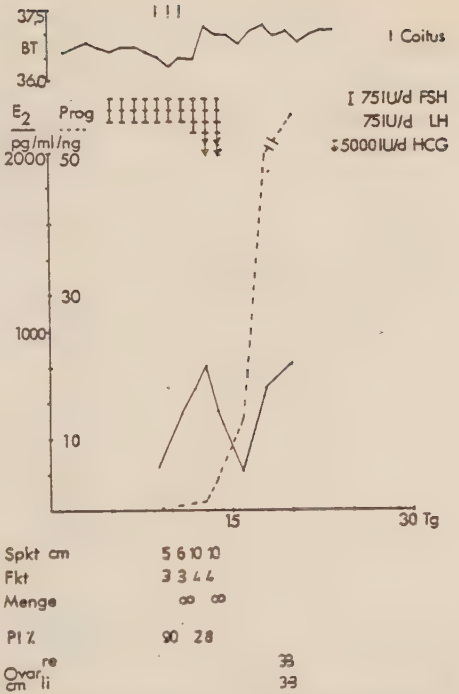


Abb.15: Pat.M.H. 30J. hypogonad. sek. Amenorrhoe, 1.Zyk. ovul.

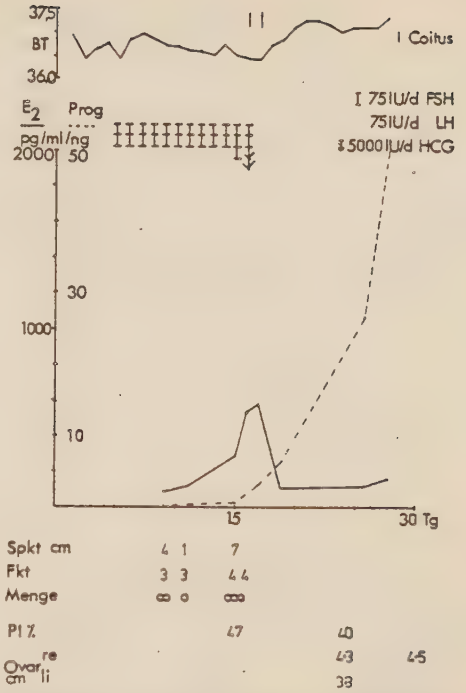


Abb.16: Pat. K.C. 24J. normogonad. sek. Amenorrhoe, 1.Zyk. grav.

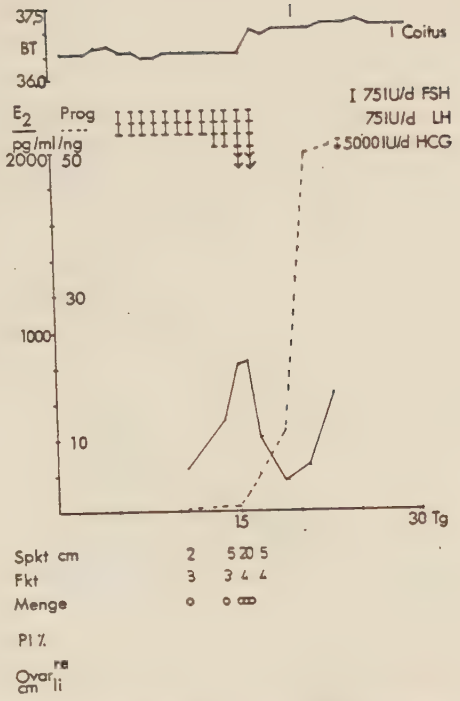


Abb.17: Pat.M.H. 30J. hypogonad. sek. Amenorrhoe, 2.Zyk. grav.

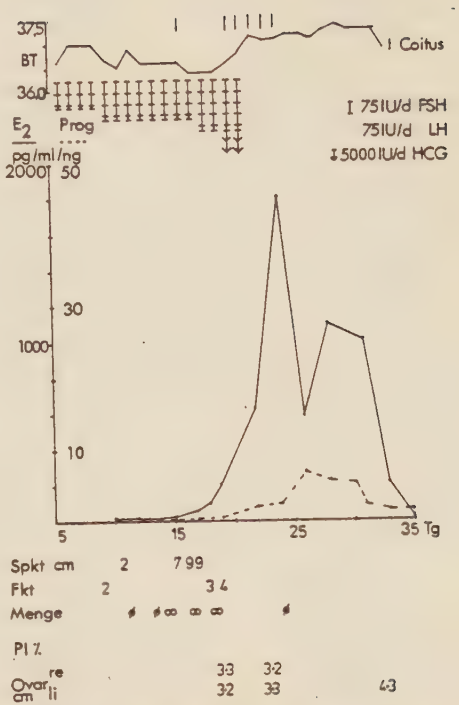


Abb.18: Pat.B.R. 25J. hypogonad. prim. Amenorrhoe, 3.Zyk. ovul.

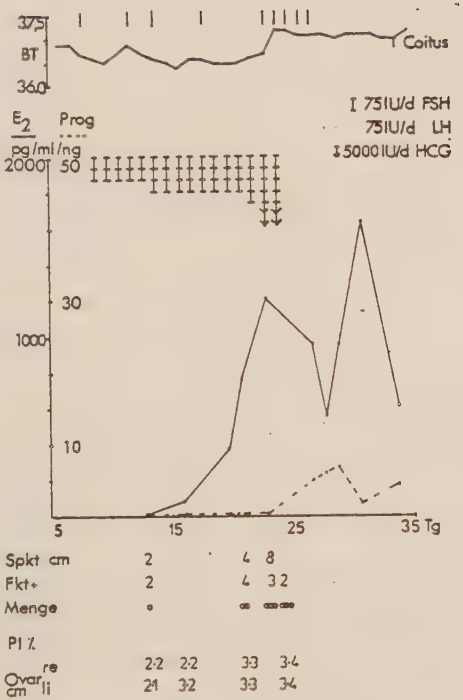


Abb.19: Pat. B.R. 25J. hypogonad. prim. Amenorrhoe, 4.Zyk. ovul.

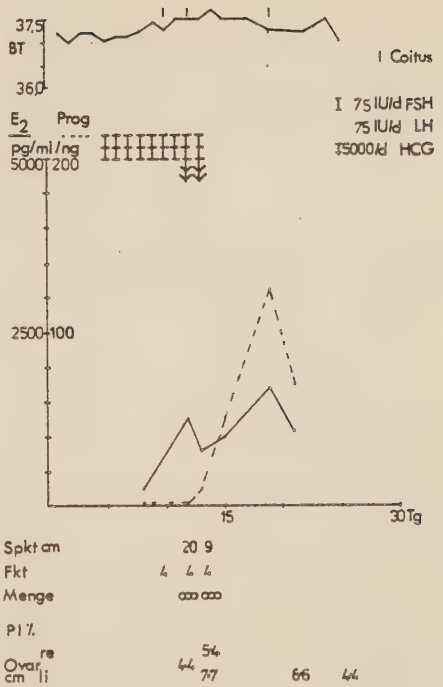


Abb.20: Pat.L.R. 27J. normogonad. sek. Amenorrhoe post pill, 1.Zyk. ovul.

Abb.18,19 Pat. B.R. 25J. hypogonad.prim.Amenorrhoe. Die Patientin wurde insgesamt viermal stimuliert, alle Zyklen verliefen ovulatorisch bei nur mäßigem Prog.anstieg und ausgeprägter hyperthermer Phase.
Abb.20 Pat.L.R. 27J.normogonad.sek.Amenorrhoe post pill Die Pat. wurde zweimal stimuliert, beide Zyklen verliefen ovulatorisch. Auffällig ist, daß der BT-Anstieg mit dem Prog.Anstieg. nicht übereinstimmt und der E_2 Anstieg relativ früh (10.Tg.p.m.) einsetzte.

3.6. Statistischer Vergleich der graviden und nicht graviden Zyklen (Abb. 21 - 24)

Aus diesem Spektrum von Profilen läßt sich ableiten, daß es schwierig sein wird, irgendwelche Mittelwertskurven zu erstellen, die eine valide Aussage erlauben. Trotzdem soll im folgendem ein statistischer Vergleich in Form von Summenscores zwischen graviden und nichtgraviden Zyklen erstellt werden.
Für das Oestradiol läßt sich feststellen, daß in beiden Stichproben ein zweigipfliger Verlauf vorliegt. Das erste Maximum liegt am Tag 0, während der zweite Gipfel am 7.postovulatorischen Tag liegt.
Der Tag der Ovulation (Tag 0) wurde durch folgende Kriterien bestimmt:

1. Der erste, steile Oestradiolanstieg liegt im Mittel einen Tag vor der Ovulation (Nocke et al 1972), wobei der Serumoestradiolspiegel mindestens 150pg/ml betragen muß (Mc. Carrigle et al 1974).
2. Das Progesteron sollte zum Zeitpunkt der Ovulation mindestens 2,5ng/ml erreicht haben und einen weiteren Anstieg aufweisen (Obolensky et al 1975).
3. Die Basaltemperatur sollte zum Zeitpunkt der Ovulation einen kurzen Abfall und einen beginnenden Anstieg zeigen.
4. Die Cervixfaktoren sollten sich zu diesem Zeitpunkt maximieren.

Der Tag der Ovulation wurde auf den Zyklustag gelegt, an dem sich die obengenannten Kriterien optimierten.

In der Gruppe der Graviden ist der erste Oestradiolgipfel höher und der Anstieg steiler als in der Gruppe der Nichtgraviden. ($\bar{x}$grav.= 1 156±SD 709; $\bar{x}$n.grav.= 878± SD 548). Die präovulatorischen Mittelwerte der graviden Stichprobe liegen signifikant höher (vgl.Tab.8), während der postovulatorische Verlauf, bedingt durch die hohen Standardabweichungen, keine signifikanten Mittelwertsunterschiede aufweist, obwohl auch diese Mittelwerte wesentlich höher liegen. Ab dem 10.postovulatorischen Tag weisen die Mittelwertskurven wieder ein Signifikanzniveau von L= 5% auf.
Verglichen mit einem normalen menstruellen Zyklus liegen beide Mittelwertskurven wesentlich höher, der Profilverlauf zeigt Ähnlichkeiten, wobei im normalen Zyklus der erste Oestradiolgipfel den zweiten überragt. Diese erhöhten Oestradiolwerte dürften durch die exogene Stimulation der Ovarien bedingt sein. Der postovulatorische Progesteronanstieg ist in beiden Kurven sehr ausgeprägt und die Absolutwerte unterscheiden sich wesentlich ($\bar{x}$grav.= 106,9 ± SD 136,3; $\bar{x}$n.grav.= 55,8 ± SD 50,5). Während der nichtgravide Mittelwert ab dem 10.Tag postovulatorisch steil abfällt, zeigt der Mittelwert der graviden Zyklen zur selben Zeit einen Abfall auf 42ng/ml und steigt danach wieder steilgipflig an. Dieser Einbruch ist mit dem Beginn der HCG Produktion identisch.
Die zwei Mittelwertskurven unterscheiden sich am Tag 0 (L=5%) und ab dem 11.postovulatorischem Tag (L=1%) signifikant, wobei jeweils die Mittelwerte der graviden Stichprobe höher liegen (vgl.Tab.9). Dies bedeutet, daß die Progesteronsynthese bei den Graviden intensiver beginnt, höhere postovulatorische Werte erreicht und ab dem 10. postovulatorischem Tag steil ansteigt. Insgesamt liegen auch die Progesteronwerte beider Stichproben wesentlich höher als in normalen menstruellen Zyklen, was sich mit mehreren Corpora lutea erklären ließe.

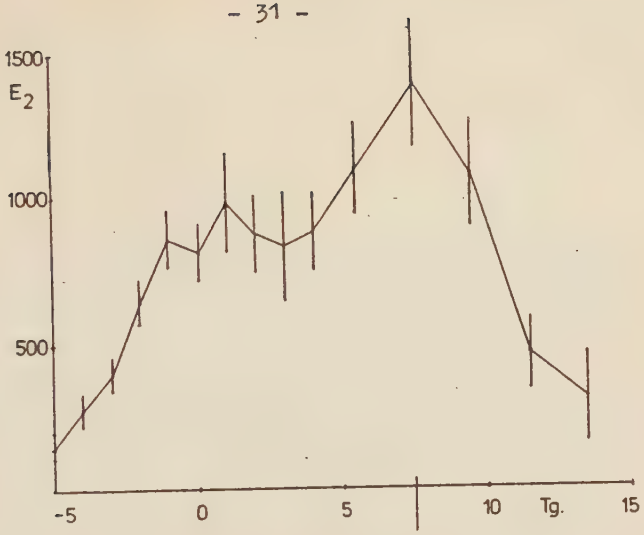


Abb.21: Mittelwertskurve aller nicht graviden Zyklen für Oestradiol ($\bar{x} \mp$ SEM)

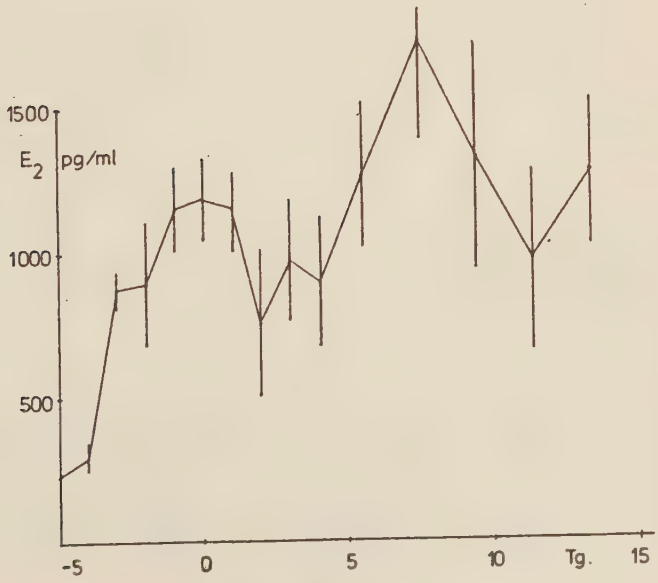


Abb.22: Mittelwertskurve aller graviden Zyklen für Oestradiol bezogen auf den Tag der Ovulation ($\bar{x} \mp$ SEM)

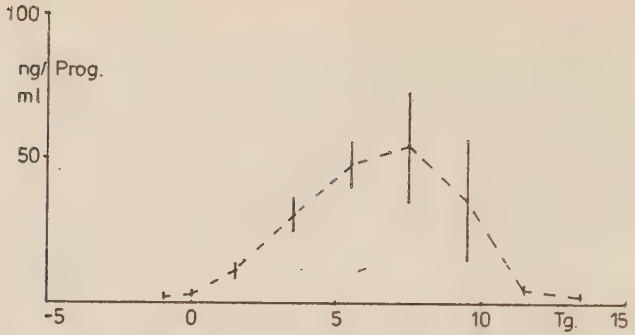


Abb.23: Mittelwertskurve aller nicht graviden (ovul.) Zyklen für Progesteron, bezogen auf den Tag der Ovulation (Tag 0) ($\bar{x} \mp$ SEM)

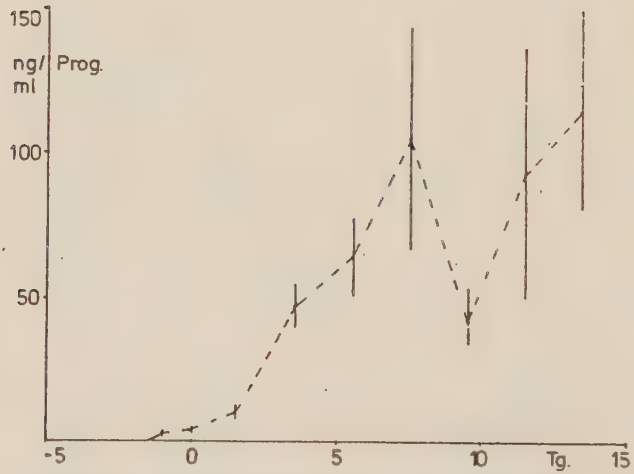


Abb.24: Mittelwertskurve aller graviden (ovul.) Zyklen für Progesteron, bezogen auf den Tag der Ovulation (Tag 0) ($\bar{x} \mp$ SEM)

3.7. Komplikationen der HMG/HCG Therapie

3.7.1 Überstimulation

Bei der Durchführung der HMG/HCG Therapie können eine Reihe von Komplikationen auftreten, die in der Literatur unter dem Begriff des "ovariellen Hyperstimulationssyndrom" (OHSS) zusammengefaßt sind (Schenker et al 1978).
Der pathogenetische Mechanismus ist noch nicht ausreichend geklärt. Da die massive Vergrößerung der Ovarien eine Verschiebung der Körperflüssigkeiten mit Aszitisbildung, Hydrothorax und Hypovolämie hervorruft, muß die Kapillarpermeabilität im OHSS zunehmen.
Dies läßt sich einerseits mit dem hohen Östrogenspiegel erkl ären, andererseits wird den Prostaglandinen eine gewisse Rolle zugeschrieben, da durch den erhöhten Östrogenspiegel die Follikel zu einer vermehrten Prostaglandinsynthese stimuliert werden. Inwieweit diese Faktoren das klinische Erscheinungsbild des "ovariellen Hyperstimulationssyndroms" bedingen, ist letzlich noch nicht geklärt.
Nach Rabau et al 1967 läßt sich das OHSS in drei Kategorien und insgesamt sechs Untergruppen einteilen. Von einer geringgradigen Hyperstimulation ersten Grades spricht man, wenn nur die Laborbefunde auf eine Überstimulation hinweisen. Dies zeigt das Hormonprofil in Abb. 25.
Sofern zusätzlich eine geringgradige Vergrößerung der Ovarien beobachtet wird, handelt es sich um eine geringradige Hyperstimulation zweiten Grades. Dies zeigt Abb. 26.

Tritt im weiteren eine Zunahme des Leibesumfanges hinzu, so besteht bereits eine mittelschwere Hyperstimulation dritten Grades bzw. bei zusätzlichem Auftreten von Brechreiz und Diarrhoe eine solche vierten Grades.
In Abb. 27 zeigt die ovarielle Reaktion eine heftige Größenzunahme, während klinisch keinerlei Zeichen eines OHSS bestanden. Die Patientin wurde in diesem Zyklus gravide.
In Abb.28 ging die Stimulation mit Aszites einher, obwohl die ovarielle Größenzunahme nicht so ausgeprägt war.
In Abb.29 entwickelte sich während der Stimulation ein polycystischer Ovarialtumor, der zu einer stationären Aufnahme zwang.
Von einer schweren Hyperstimulation fünften Grades spricht man, wenn große Ovarialcysten sowie Aszites oder Hydrothorax beobachtet werden. Die schwerste Form der Hyperstimulation (sechsten Grades) ist dann anzunehmen, wenn es zusätzlich zu einer Hämokonzentration mit Zunahme der Blutviskosität und Koagulationsstörung kommt.
Bei der geringgradigen Hyperstimulation kann die Therapie fortgesetzt werden, die mittelschwere Hyperstimulation zwingt zur stationären Aufnahme und genauer klinischer Beobachtung, während die schwere Hyperstimulation therapeutische Interventionen erfordert.
Da die Ausprägung des OHSS entscheidend von der Gabe von HCG beeinflußt wird, gibt Mc Garrigle et al 1974 als Schwellenwert für Oestradiol 700pg/ml am 8. Stimulationstag an; ist dieser Wert überschritten, so sollte kein HCG gegeben werden.
Insler et al 1970 geht davon aus, daß eine Ovarvergrößerung von über 5x5cm die ersten Zeichen eines

Hyperstimulationssyndrom sind bei einem Schwellenwert von 800pg/ml E_2 am Tag der HCG Gabe.
In dieser Untersuchung zeigten sich bei 99 stimulierten Zyklen in 32 Fällen Zeichen einer Überstimulation. In 28 Zyklen waren geringgradige Überstimulationszeichen vom Grad I und II vorhanden, in 4 Fällentrat ein mittelschweres Überstimulationssyndrom auf. Von den 32 überstimulierten Zyklen (32,3%) endeten 11 mit einer Konzeption, 3 davon als Mehrlingsschwangerschaften (Zwillinge), 2 mit einer Fehlgeburt. Insofern weisen die überstimulierten Zyklen eine hohe Komplikationsrate auf.
Von den 4 Zyklen (4%), die ein mittelschweres Hyperstimulationssyndrom zeigten, konnte das OHSS durch Bettruhe und konservative Therapie zum Abklingen gebracht werden.
Wie aus den Hormonprofilen (Abb. 28,29) zu ersehen ist, lagen bei allen Zyklen die Oestradiolwerte am 8. Tag über 700pg/ml. Inwieweit der Oestradiolwert als Prädiktorvariable dient, ist fraglich, da bei den nicht überstimulierten Zyklen (gemessen an der Ovarvergrößerung, größer 5x5cm) auch 8 Zyklen sind, die einen höheren E_2 Wert am 8. Stimulationstag aufweisen.
Von den 28 überstimulierten Zyklen (Grad I und II) wiesen nur 11 einen erhöhten E_2 Wert am 8. Stimulationstag auf.
Dies ergibt nur einen geringgradigen, gleichsinnigen Zusammenhang zwischen Überstimulation, gemessen an der Ovargröße, und dem Oestradiolplasmawert am 8. Stimulationstag (r_o= 0,39)
Daraus läßt sich ableiten, daß nicht der absolute

Plasmawert alleine, sondern nur in Relation zur ovariellen Reaktion, ein aussagekräftiges Kriterium für das "ovarielle Hyperstimulationssyndrom" darstellt. Es scheint so zu sein,daß bei gleich hohen Plasmawerten die ovarielle Ansprechbarkeit inter -, aber auch intraindividuell streut.
Ein gutes Beispiel für die intraindividuelle, unterschiedliche Ansprechbarkeit zeigt Abb.30 u. 31.

Pat. W.G. 35J. hypogonad. sek. Amenorrhoe
Die Patientin wurde zweimal stimuliert, der erste Zyklus verlief ovulatorisch, der zweite gravide. Trotz höherer HMG Gesamtdosis im zweiten Zyklus (3.300 I.E. FSH) trat im ersten Zyklus ein Überstimulationssyndrom mit polycystischen Ovarien auf. (1.800 I.E. FSH) bei sehr ähnlichem Steroidverlauf.
Vergleicht man die Oestradiolwerte der überstimulierten Gruppe (definiert als verstärkte ovarielle Reaktion mit Ovarvergrößerung größer 5x5cm) mit dem Oestradiolverlauf der normal stimulierten, so zeigt sich, daß die Mittelwerte der Überstimulierten wesentlich höher liegen.
Der präovulatorische Verlauf bis zum -1. Tag weicht nicht signifikant in beiden Stichproben ab, (vgl. Tab.10); erst ab dem Tag vor der Ovulation besteht eine signifikante Differenz des Oestradiolverlaufes zwischen überstimulierten und stimulierten Zyklen.

Wie aus Abb.32 hervorgeht differieren die Oestradiolwerte zur Zeit der Ovulation und postovulatorisch erheblich.
Unterteilt man die beiden Stichproben noch nach gravide und nicht gravide, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den nicht graviden überstimulierten, obwohl die graviden überstimulierten einen steileren präovulatorischen E_2 Anstieg zeigen.

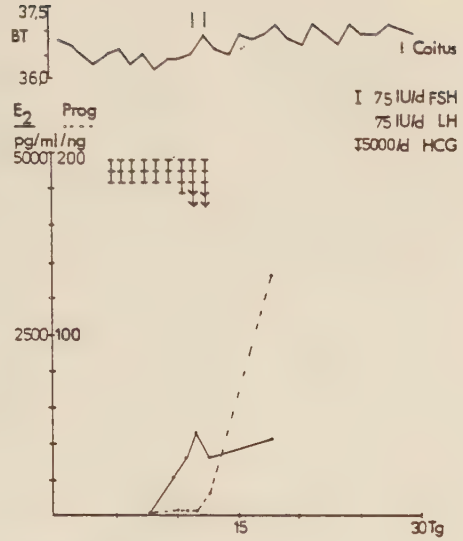


Abb.25: Pat.O.S. 25J. Corpus luteum Insuffizienz, 1. Zyk. grav.

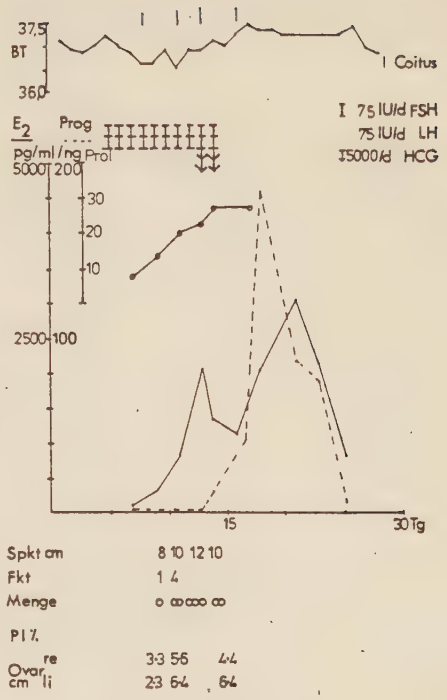


Abb.:26: Pat.J.H. 28J. hypogonad. sek. Amenorrhoe, 4.Zyk. ovul.

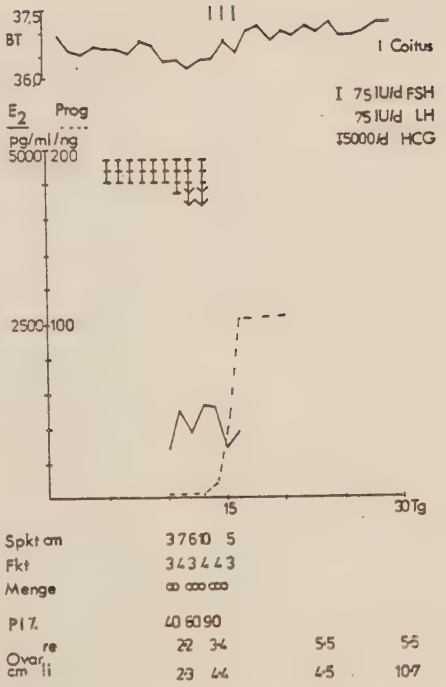


Abb.27: Pat.S.W. 32J. hypogonad. sek. Amenorrhoe, 1.Zyk. grav.

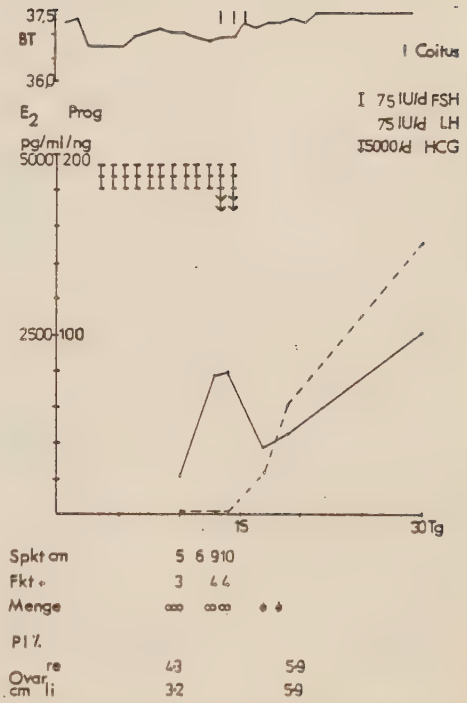


Abb.28: Pat.Z.I. 33J. hypogonad.sek. Amenorrhoe,2.Zyk.grav.beiÜberstim. (Grad III) u. Hyperprolaktinämie

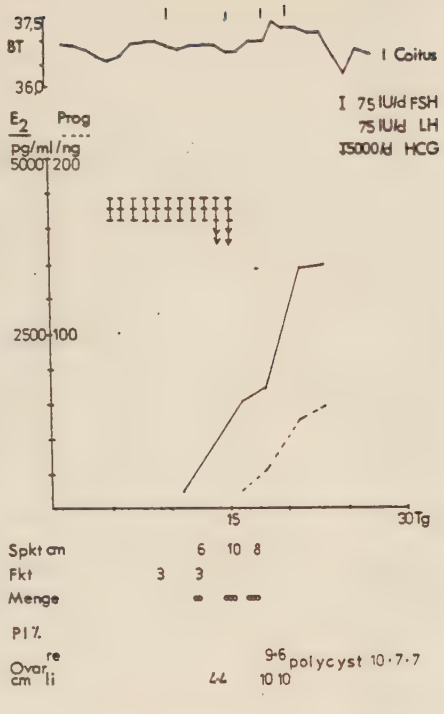


Abb.29: Pat.S.A. 24J. Oligomenorrhoe 2.Zyk. ovul. bei Überstim. (Grad III)

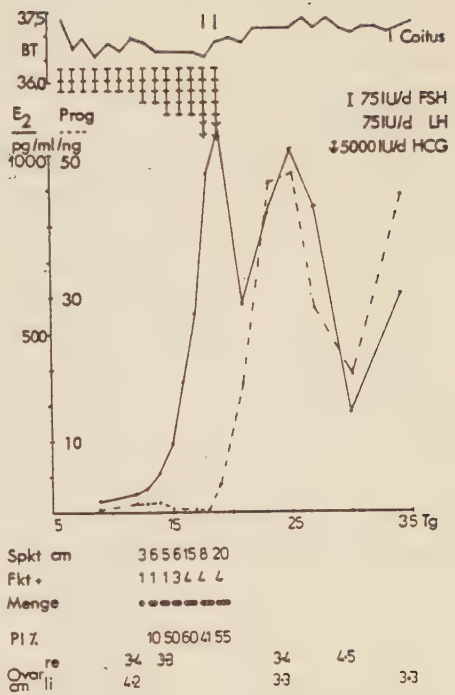


Abb.30: Pat. W.G. 35J. hypogonad. sek. Amenorrhoe, 2.Zyk. grav.

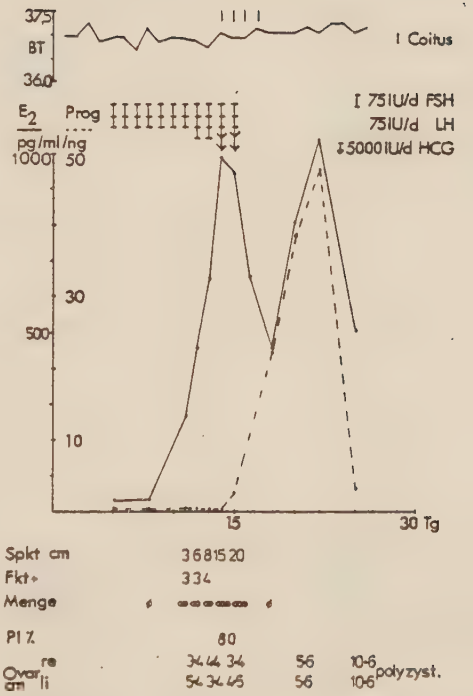


Abb.31: Pat. W.G. 35J. hypogonad. sek.Amenorrhoe
1. Zyk. ovul. bei Überstimulationssyndrom

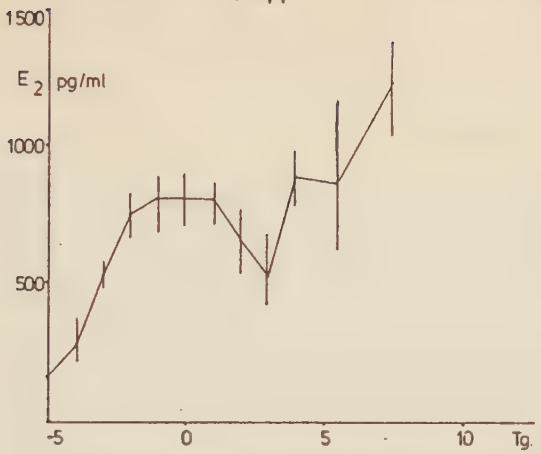


Abb.32: Mittelwertskurve ohne Überstimulation für Oestradiol, bezogen auf den Tag der Ovulation (Tag 0) ($\bar{x} \mp$ SEM)

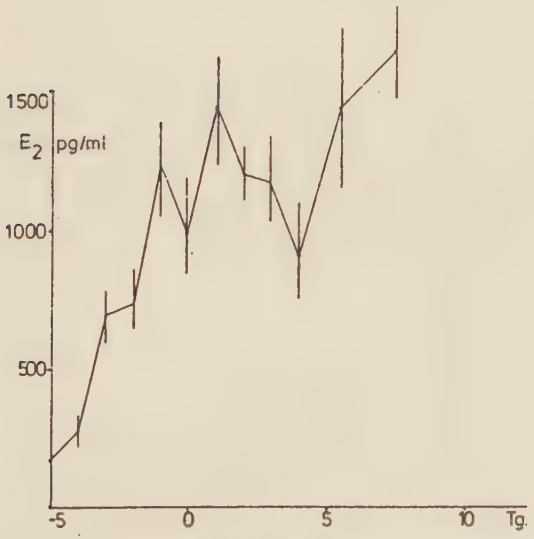


Abb.33: Mittelwertskurve der Zyklen mit Überstimulation, für Oestradiol, bezogen auf den Tag der Ovulation (Tag 0) ($\bar{x} \mp$ SEM)

3.7.2 Fehlgeburten

Insgesamt endeten drei Gravidäten mit einem abortus incompletus, bei Pat. N.M. in der 12. SSW, bei Pat. E.G. in der 7.SSW und bei Pat. S.M. in der 11.SSW. Zwei der Hormonzyklen (Pat. N.M. Abb.34 und Pat. E.G. Abb. 35) zeigen sehr hohe Oestradiolwerte und Progesteronwerte (Prog. max. 256ng, E_2= 3770pg) bei einer ausgeprägten ovariellen Reaktion; während der Zyklus E.G. starke Oestradiolschwankungen aufweist, zeigt der Zyklus N.M. einen charakteristischen, zweigipfligen Verlauf mit sehr hohen Progesteronwerten.
Der Zyklus S.M. (Abb. 36) ist schwer zu beurteilen, da relativ wenig Meßwerte vorliegen; es scheint, daß E_2 und Prog. einen normalen physiologischen Verlauf haben.
In zwei Zyklen (Abb. 35, 36) wurde das Prolaktin kontrolliert; es weist keinerlei Abnormalitäten auf.

Insgesamt läßt sich sagen, daß alle drei Zyklen, die mit einer Fehlgeburt endeten, deutlich über den Mittelwertskurven von Oestradiol und Progesteron liegen, in ihrem Verlauf aber keine Atypien aufweisen.

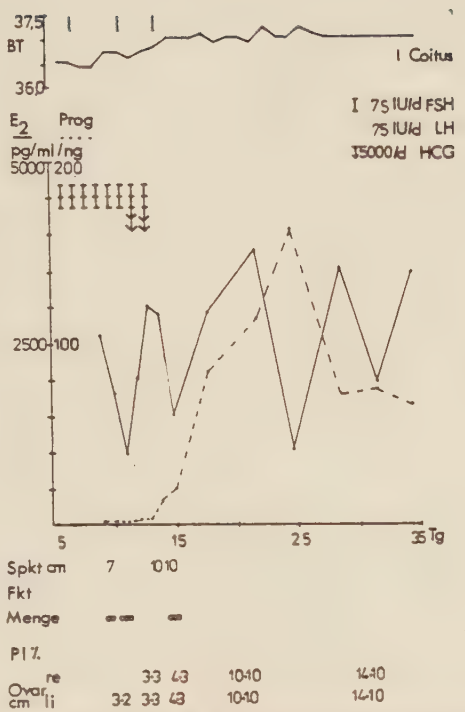


Abb.34: Pat.N.M. 24J.normogonad.sek. Amenorrhoe,1.Zyk.abortus incompl.12.SSW

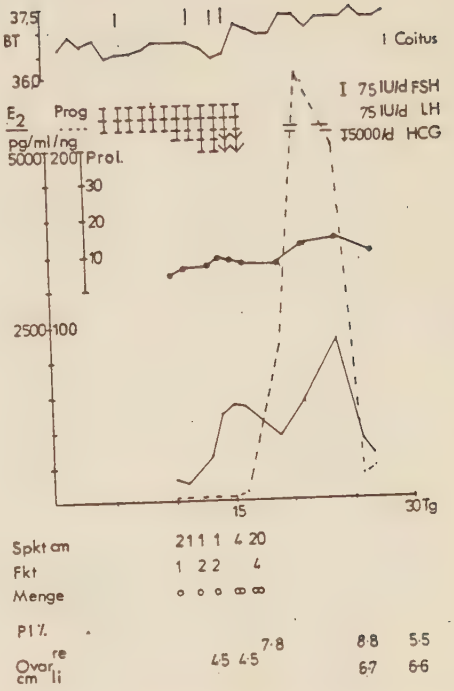


Abb.35: Pat.E.G. 28J.hypogonad.sek. Amenorrhoe post pill,1.Zyk. abortus incompl. 7.SSW

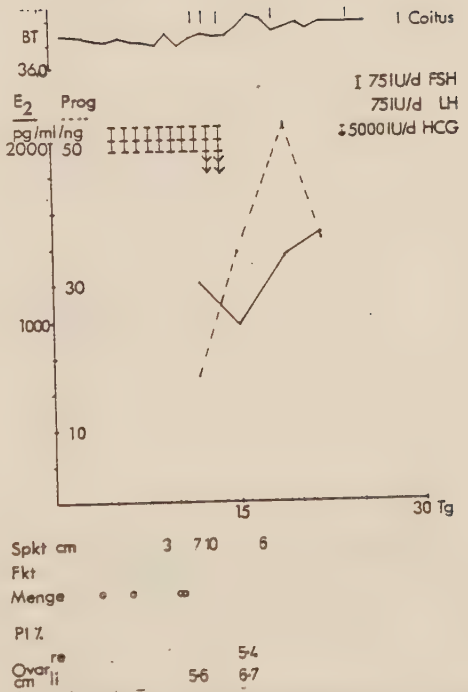


Abb.36: Pat. S.M. normogonad. anovul. Zyklen, 1.Zyk. abortus incompletus 11.SSW.

3.7.3 Mehrlingsschwangerschaften

Da durch HMG/HCG Therapie die Follikelreifung stimuliert wird, ist die Chance einer Polyovulation wesentlich größer als bei nicht stimulierten Zyklen. Dies hat zur Folge, daß die Rate der Mehrlingsschwangerschaften bei HMG/HCG stimulierten Zyklen erhöht ist.

Wie aus der Literatur hervorgeht schwanken die Angaben zwischen 10% und 28% (Breckwoldt 1972, Katz et al 1973)
In diesem Patientengut waren bei 31 Graviditäten sechs Mehrlingsschwangerschaften (19,3%), wobei ausschließlich Zwillinge vorkamen.
Drei der Mehrlingsschwangerschaften kamen nach dem ersten Stimulationsversuch zustande, eine nach der zweiten Stimulation, eine nach der dritten und eine nach dem vierten Stimulationsversuch.
Faßt man die Plasmawerte der Zwillingszyklen (Abb.37-42) zusammen, so ergibt sich eine Summenkurve für Oestradiol, die im Verlauf identisch, im Absolutwert etwas niedriger als die Vergleichskurve der Einlinge verläuft. Der Progesteronanstieg zeigt sich bei den Zwillingen etwas steiler als bei den Einlingen. Allerdings sind die Abweichungen nicht signifikant (vgl. Tab. 12), was bei der geringen Anzahl von Werten und den Standardabweichungen nicht verwunderlich ist.

Die endogene Sekretion der Frauen, die Zwillinge bekamen, lagen eher im unteren Bereich. Zwei der Patientinnen wiesen hypogonadotrope Basiswerte für LH auf, drei lagen mit B II im normogonadotropen Bereich. Betrachtet man die FSH-Gesamtdosis pro stimulierten Zyklus, so liegen die Mehrlingsschwangerschaften mit $\bar{x}$= 2.816 I.U. über dem Gesamtmittelwert ($\bar{x}$ ges.= 2.222 $\mp$ 862 I.E. FSH), allerdings noch innerhalb der einfachen Standardabweichung.

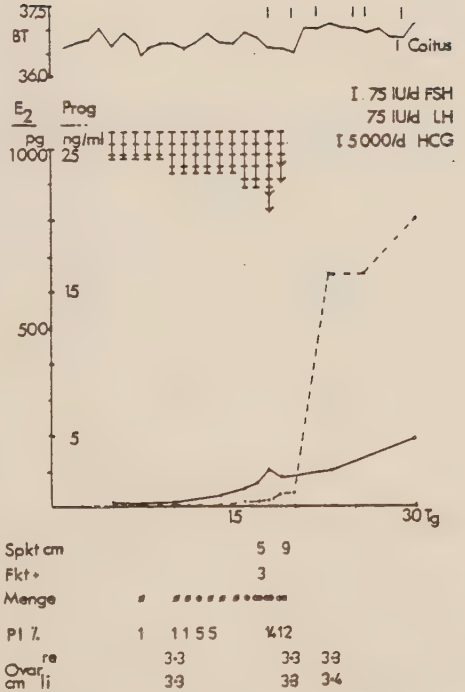


Abb.37: Pat.C.M. 31J.hypogonad.sek. Amenorrhoe,1.Zyk.grav.,Zwillingen

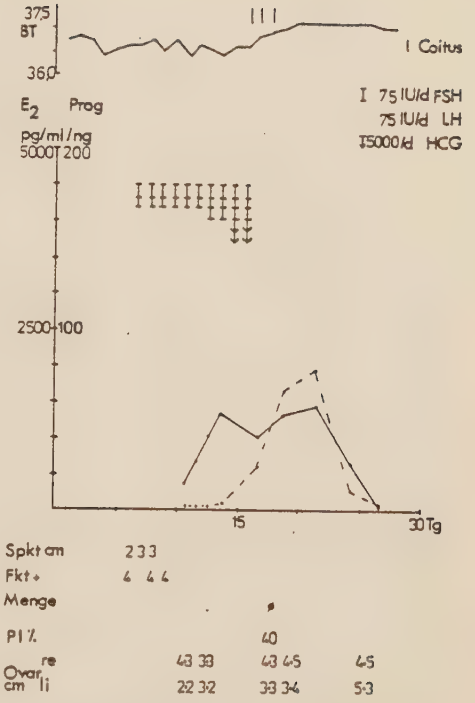


Abb.38: Pat.R.A. 28J. normogonad. sek. Amenorrhoe, 1. Zyk. ovul.

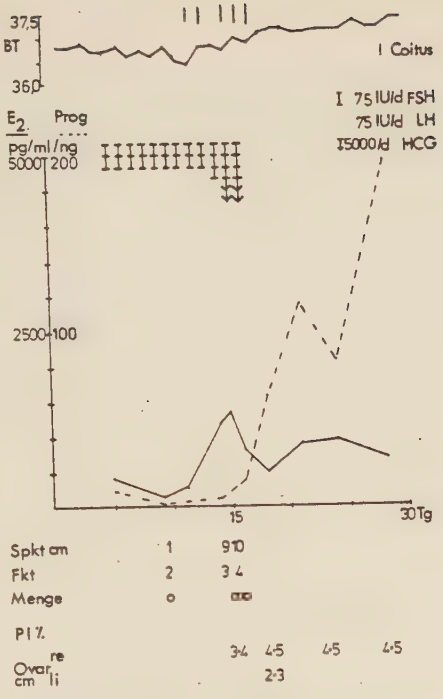


Abb.39:Pat. R.A. 28J. normogonad. sek. Amenorrhoe, 2.Zyk.grav. Gemini

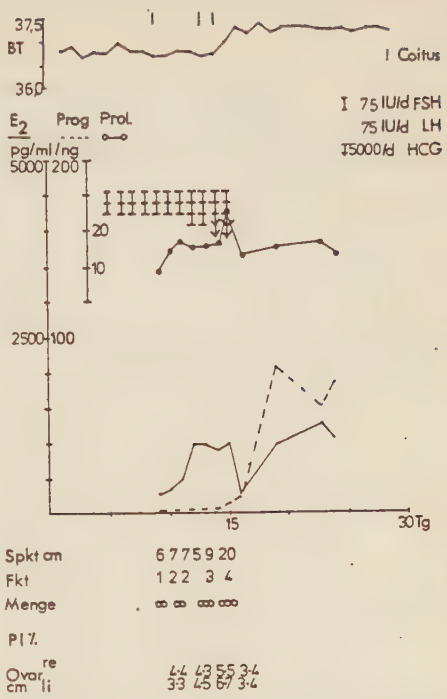


Abb.40: Pat.S.C. 30J. Corpus luteum Insuffizienz, 1.Zyk. grav. Gemini

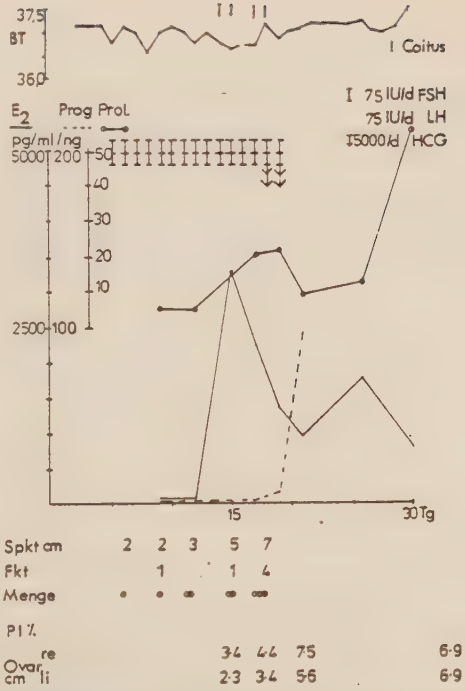


Abb.41: Pat.S.E. 28J. sek.Amenorrhoe nach anorexia nervosa,1.Zyk.grav.Gemini

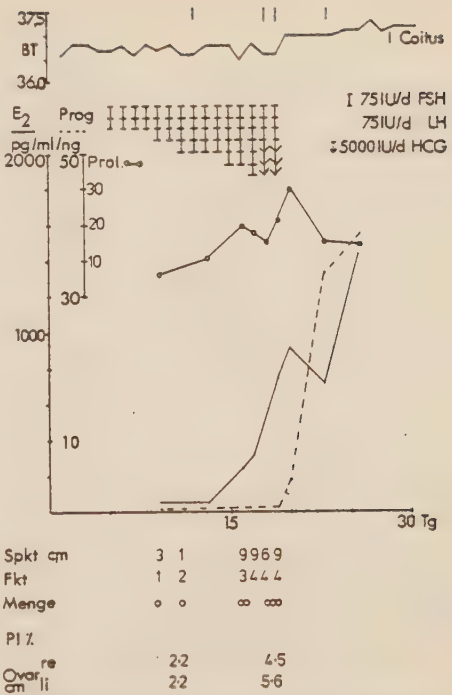


Abb.42: Pat.K.K. 31J.hypogonad.sek. Amenorrhoe, 4.Zyk.grav. Gemini

3.8. Störfaktoren der Therapie

3.8.1 Hyperprolaktinämie

Wie aus der Literatur bekannt ist, gehen erhöhte Prolaktinwerte (größer 25ng/ml) häufig mit Sterilität einher. Crosignani et al stellten 1978 fest, daß 20% aller anovulatorischer Zyklen durch Hyperprolaktinämie bedingt sind. Dabei ist der theoretische Zusammenhang noch nicht letztlich geklärt. Es wird vermutet, daß der positive feed-back Mechanismus zwischen Oestradiol und LH gestört ist, da beobachtet wurde, daß bei Hyperprolaktinämie der mittzyklische LH- Gipfel erniedrigt ist, während der praeovulatorische Oestradiolgipfel erhöht ist (Turksoy 1978).

Robyn et al (1976) konnten nachweisen, daß Frauen mit Hyperprolaktinämie wesentlich unsensibler gegenüber exogenen Gonadotropinen reagieren als normoprolaktinämische Frauen, was bedeuten würde, daß eine Blockierung der hypophysär/ovariellen Achse die Ursache der Sterilitätsstörung darstellen würde.
Da ein enger Zusammmenhang zwischen Prolaktin und Oestradiol gegeben ist, steigt der Prolaktinspiegel gleichsinnig mit dem Oestradiolverlauf während des Zyklus an (Turksoy 1978).
Andererseits bedingt dieser Zusammenhang auch die Problematik der Diagnostik der Hyperprolaktinämie, da bei schwankenden Serumspiegeln nur 50% der Patientinnen klinische Zeichen wie Galaktorrhoe etc. aufweisen.
Dieses Wechselspiel läßt sich anhand eines Einzelhormonprofiles deutlich zeigen:
Abb.43 Pat.L.G. 30J. normogonadotrope, anovulatorische u. 44 Zyklen
Die Pat. wurde zweimal stimuliert, der 1. Zyklus verlief ovulatorisch, im zweiten wurde sie gravide. Der 1. Zyklus zeigt einen präovulatorischen Anstieg von E_2 mit zweigipfligem Verlauf bei normalen Anstieg (etwa ver-

spätet) von Prog. und endzyklischem Prolaktinanstieg. Im zweiten Zyklus steigt wiederum das Prog. verzögert an, Prolaktin zeigt einen Anstieg bis 50ng/ml, der auf einen präovulatorischen E_2 Gipfel folgt.

Betrachtet man die Graviditätsrate bei den hyperprolaktinämischen Zyklen, so zeigt sich, daß bei 9 Patientinnen nur eine gravide wurde (11%). Verglichen mit der Gesamtstichprobe (normoprolaktinämisch 39 Pat., davon 30 grav.), ist das Ergebnis hochsignifikant von der der normoprolaktinämischen Patientinnen bei einem mittleren, gegensinnigen Zusammenhang zwischen Gravidität und Hyperprolaktinämie.

Tab. 13
Hyperprolaktinämie und Graviditätsrate
r_o = o,537, L= 1% (L=Signifikanz)

	Pat.	Grav.	Grav.Rate
Normo	39	30	77%
Hyper	9	1	11%

Überprüft man die HMG-Gesamtdosis pro Zyklus, so zeigt sich, daß der Mittelwert nur unwesentlich über dem der Gesamtstichprobe liegt. ($\bar{x}$ prol.=2.320 I.E., $\bar{x}$ gesamt = 2.223 I.E.FSH) und insofern keine signifikante Abweichung nach oben zeigt. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, daß von den 19 stimulierten Zyklen 6 insuffizient mit mangelndem Progesteronanstieg verliefen (46%). Dem steht eine Anovulationsrate von 12% in der Gesamtstichprobe gegenüber.

Betrachtet man den Oestradiolverlauf der hyperprolaktinämischen, ovulatorischen Zyklen, so zeigt sich ein deutlich höherer präovulatorischer E_2 Gipfel ($\bar{x}$ Pro. = 1399pg/ml $\pm$ SD 674; $\bar{x}$ gesamt = 1081pg/ml $\pm$ SD 631) der sich signifikant (L= 2,5%) unterscheidet.

Anschließend sollen exemplarisch einige Einzelprofile dargestellt werden, wobei auffällt, daß bei den meisten hyperprolaktinämischen Frauen mehrere erfolglose Stimulationsversuche unternommen wurden.

Abb. 45 - 50 Pat. W.R. 31J. hypogonadotrope prim. Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie

Die Pat. wurde achtmal stimuliert, der erste Zyklus verlief anovulatorisch, 6 Zyklen ovulatorisch und im 8. Zyklus wurde sie mit einem Prolaktinhemmer (1Tbl. Pravidel/d^R) gravide. In allen ovulatorischen Zyklen zeigt sich ein präovulatorischer E_2 Anstieg bei unterschiedlicher Zweigipfligkeit. Der Prog.Anstieg ist insgesamt zyklusgerecht allerdings in unterschiedlicher Intensität. Die maximalen Werte von E_2 und Prog. scheinen eine gewisse Abhängigkeit von der FSH-Gesamtdosis zu haben, z.B. wurde der 7. Zyklus mit 1950 FSH-Einheiten stimuliert, was sich in den relativ niedrigen Steroidwerten niederschlägt, insbesondere beim Progesteron. Der 8. Zyklus zeigt einen relativ konstanten Prolaktinspiegel mit Werten unter 10ng/ml, während im 7 Zyklus Prolaktin auf Werte über 30ng/ml ansteigt. Somit scheint hier die Prolaktinhemmung der entscheidende Faktor zu sein. Dies zeigt sich auch darin, daß alle 7 Zyklen leichte Überstimulationssymptome zeigen (Grad II), während im 8. Zyklus die Ovarvergrößerung vollkommen normal verläuft.

Als Beispiel eines Prolaktinanstiegs während der Therapie dient Abb. 51 - 53, wobei es nicht sicher ist,

daß die mittzyklisch gestiegenen Prolaktinwerte die Ursache der Sterilität ist.

Abb. 51 - 53, Abb. 22, Pat. J.H. 28J. hypogonad.sek. Amenorrhoe

Die Pat. wurde viermal stimuliert, alle Zyklen verliefen ovulatorisch. Auffällig ist, wie unterschiedlich die ovarielle Reaktion bei konstanter FSH-Gesamtdosis in den 4 Zyklen ist. Im ersten Zyklus zeigt das Prog. einen massiven Gipfel mit max. von 382ng/ml, während in den drei anderen Zyklen die Prog.werte nicht über 200ng/ml stiegen. Durch die insgesamt sehr hohen Steroidwerte zeigte sich auch eine ovarielle Überstimulation bis Grad III mit polyzystischen Ovarien bis zur Kindskopfgröße. Interessant ist, daß in allen drei Zyklen, in denen Prolaktin gemessen wurde, es in Abhängigkeit zum mittzyklischem E_2 Gipfel ansteigt. Von daher wäre eine Therapie unter Prolaktinhemmer sinnvoll, da die Steroidwerte einen zwar hohen, aber nicht atypischen Verlauf zeigen.

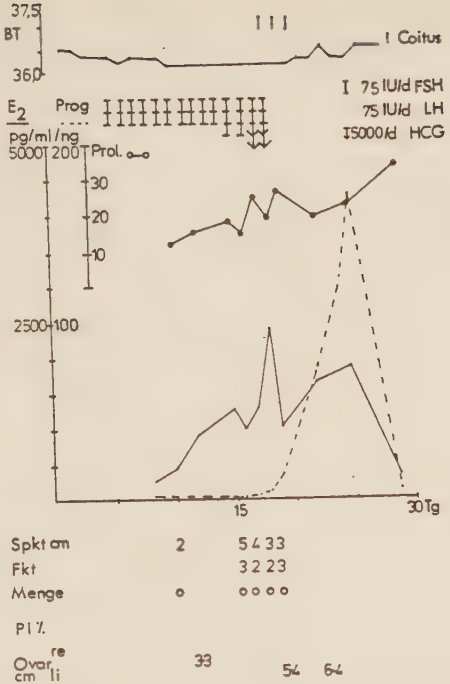


Abb.43: Pat.L.G. 30J. normogonad.anovul. Zyk.Hyperprolaktinämie,1.Zyk. ovul.

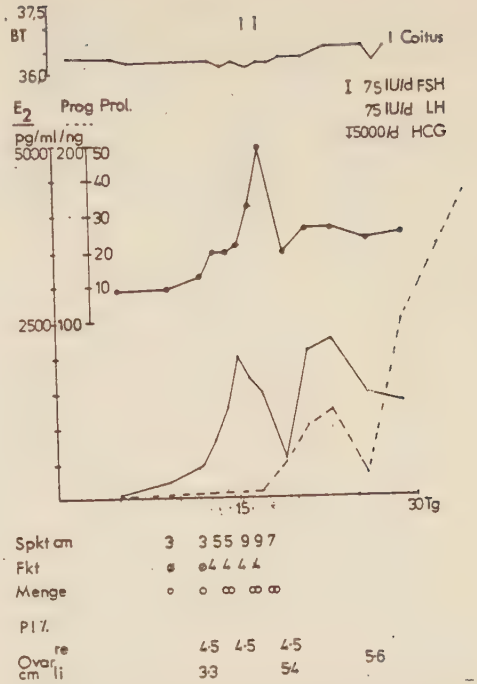


Abb.44: Pat.L.G. 30J. normogonad. anovul.Zyklen, 2.Zyk. grav.

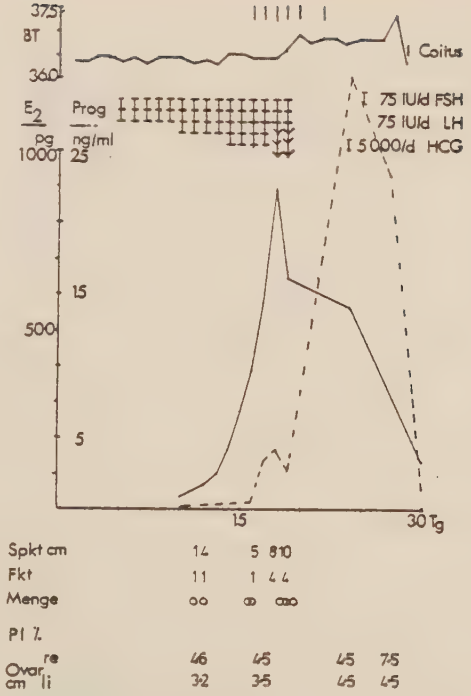


Abb.45: Pat.W.B. 31J. hypogonad.prim. Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie, 6.Zyk.ovul.

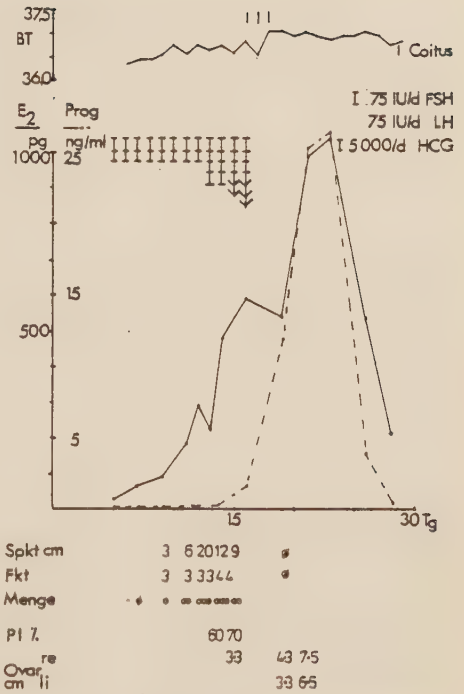


Abb.46: Pat. W.B. 31J. hypogonad.prim. Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie, 2.Zyk.ovul.

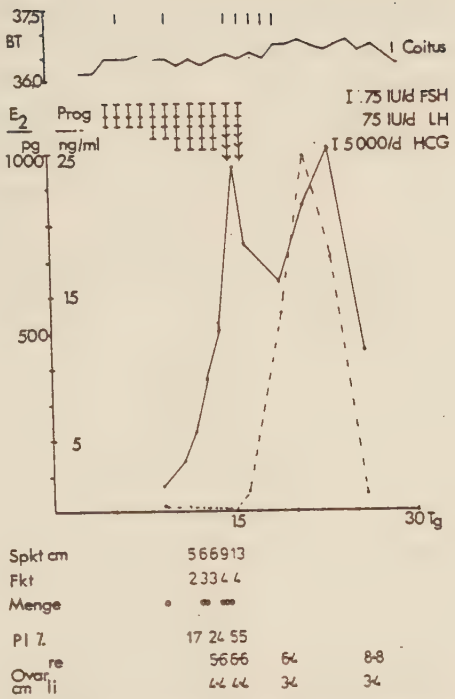


Abb.47:Pat.W.B. 31J. hypogonad.prim. Amenorrhoe,Hyperprolaktinämie,4.Zyk.ovul

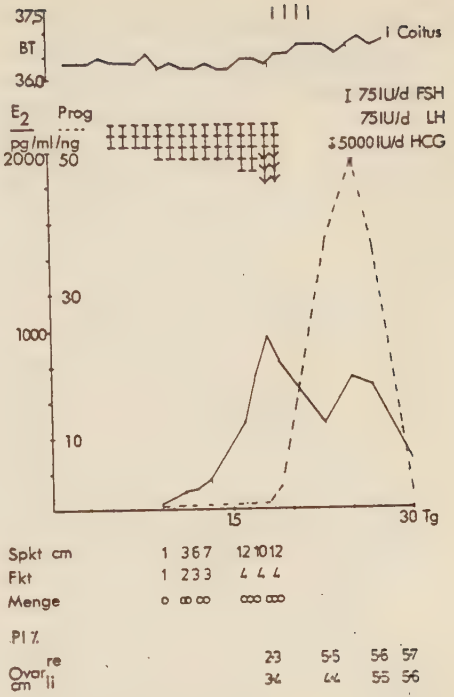


Abb.48:Pat.W.B.31J.Hypogonad.prim.Amenorrhoe Hyperprolaktinämie, 5.Zyk.ovul.

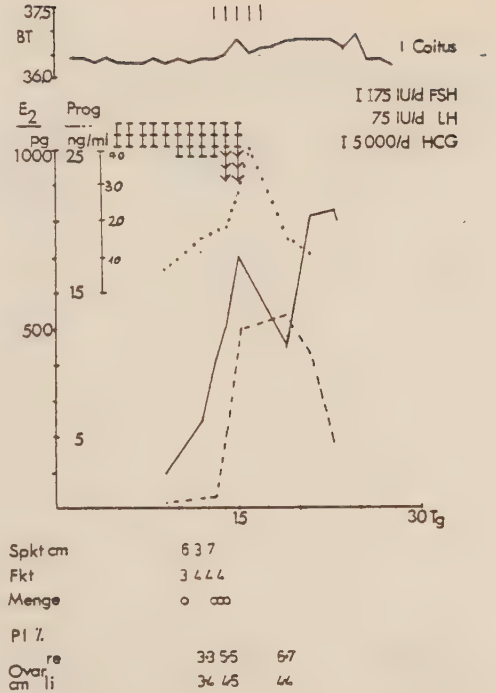


Abb.49: Pat.W.B. 31J.hypogonad.prim. Amenorrhoe,Hyperprolaktinämie,7.Zyk.ovul.

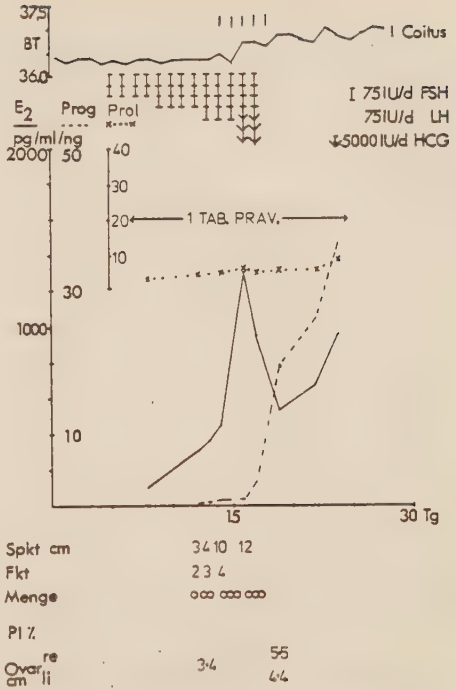


Abb.50:Pat.W.B. 31J.hypergonad.prim. Amenorrhoe,Hyperprolaktinämie, 8.Zyk. grav.unter Prolaktinhemmer (Pravidel^{R})

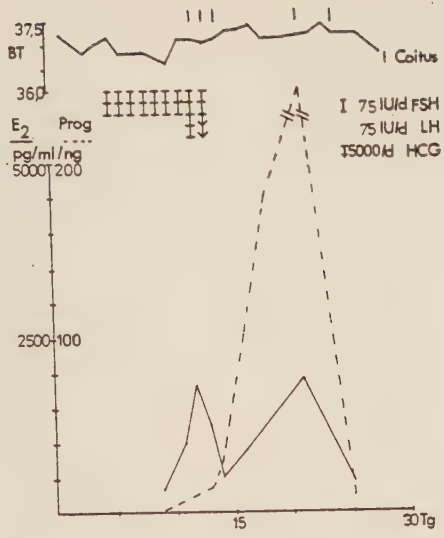


Abb.51: Pat.J.H. 28J.hypogonad.sek. Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie, 1.Zyk.ovul.

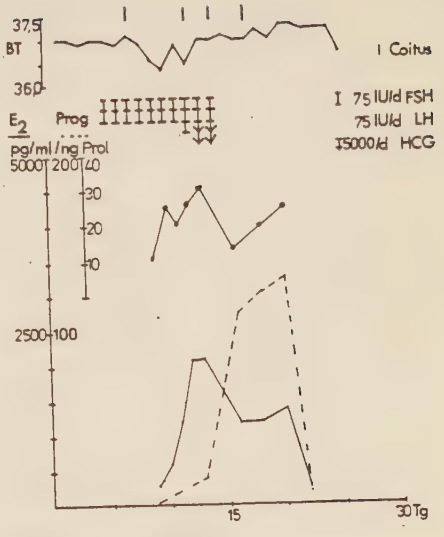


Abb.52: Pat.J.H. hypogonad.sek. Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie, 2.Zyk.ovul, 28J.

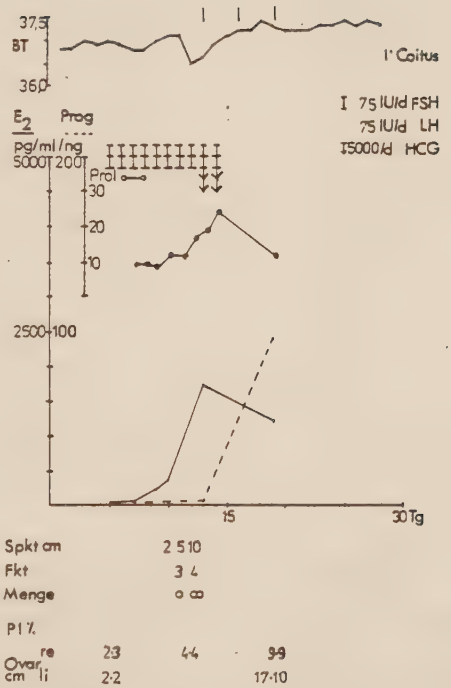


Abb.53: Pat.J.H. 28J.hypogonad.sek.Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie, 3.Zyk. ovul.

3.8.2. Sonstige Störfaktoren

Der Therapieerfolg der HMG/HCG Therapie hängt nicht nur von der optimalen Stimulation un der Kontrolle der klinischen Parametern ab, sondern wird entscheidend von der Kooperationsbereitschaft der Patientin und ihres Partners beeinflußt. Da die Therapie relativ kostenintensiv ist, sollte diese Kooperationsbereitschaft vorab eruiert werden. Trotzdem treten gelegentlich zwischenmenschliche Probleme zwischen den Partnern auf, die sich allein schon durch den indirekten Zwang zum Koitus erklären lassen.
In der folgenden Abb. 54 ist ein Zyklus abgebildet, der von den klinischen Parametern optimal verlief, von seiten der Patientin allerdings nicht, da der Koitus zu spät stattfand.
Dies soll nur an einem Beispiel illustrieren, daß es durchaus wichtig ist, durch ein gutes Arzt-Patient-Verhältnis auch diese Nöte der Patientinnen zu erfassen, da sie vielleicht genauso entscheidend den Therapieerfolg beeinflußen können.
Trotzdem gibt es immer wieder Patientinnen, bei denen die Ursachen des Mißerfolges nicht eruiert werden können. Dies soll an zwei Beispielen dargestellt werden.

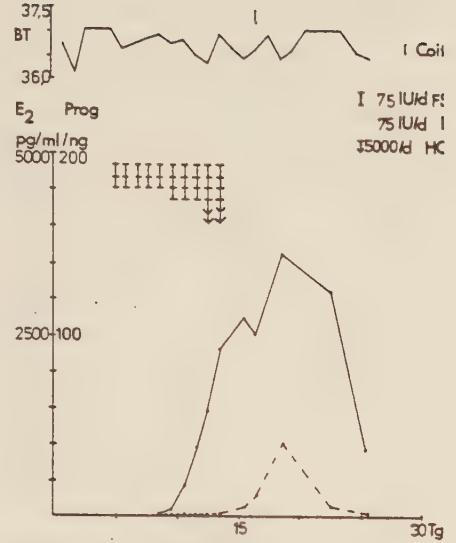
Abb. 55 u.56, Pat. K. P. 24J. hypogonad. sek. Amenorrhoe

Die Pat. wurde zweimal stimuliert, wobei der erste Zyklus einen etwas versptäteten Anstieg von E_2 und Prog. zeigt, der sehr schnell steilgipflig wieder abfällt. Der zweite Zyklus zeigt ein Steroidprofil, das im Normbereich liegt, sodaß die Ursache der Sterilität nicht erklärt werden kann.

Abb. 57-62, Pat. L.G. 29J. hypogonad. sek. Amenorrhoe post pill.

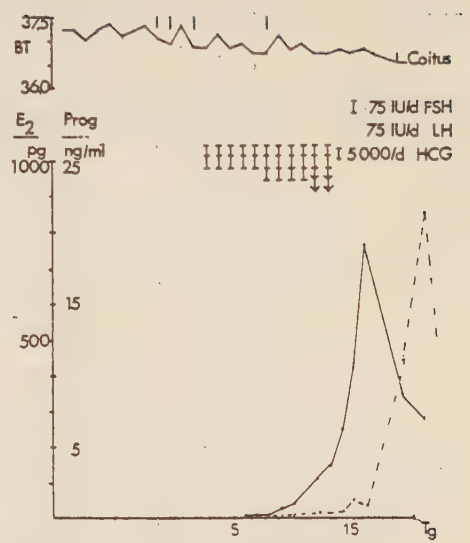
Die Pat. wurde sechsmal erfolglos stimuliert, alle

Zyklen verliefen ovulatorisch. Die Hormonprofile zeigen anfänglich einen eingipfligen E_2 Verlauf, bei normalen Anstieg von Prog. (1. u. 3. Zyklus) bzw. etwas geringen Prog. anstieg im zweiten Zyklus. Es scheint so, als ob die Steroidreaktion zuerst in Gang kommen müßte. Ab dem vierten Zyklus verläuft das E_2 zweipflig bei massiven Ansteig von Prog. und Überstimulationsreaktion mit polycystischen Ovarien. Alle BT- Kurven zeigen eine hypertherme Phase, allerdings durchweg mit erheblichen Schwankungen. Wie aus den Prolaktinprofilen der letzten beiden Zyklen hervorgeht, steigen die Prolaktinwerte während der Stimulation leicht an. Allerdings ist es fraglich, ob dies die Ursache der Sterilität ist.



Spkt cm	3 3 5 10			
Fkt	3 ø 3 4 4			
Menge				
PI %	9 3 0 7			
Ovar re	32 33			
cm li	22 33			96

Abb.54: Pat.S.M. 27J.hypogonad.sek. Amenorrhoe post pill, 1.Zyk.ovul.



Spkt cm				
Fkt				
Menge				
PI %			65	
Ovar re		34	44	44
cm li		34	55	66

Abb.55: Pat.K.P. 24J.hypogonad. sek. sek.Amenorrhoe, 1.Zyk. ovul.

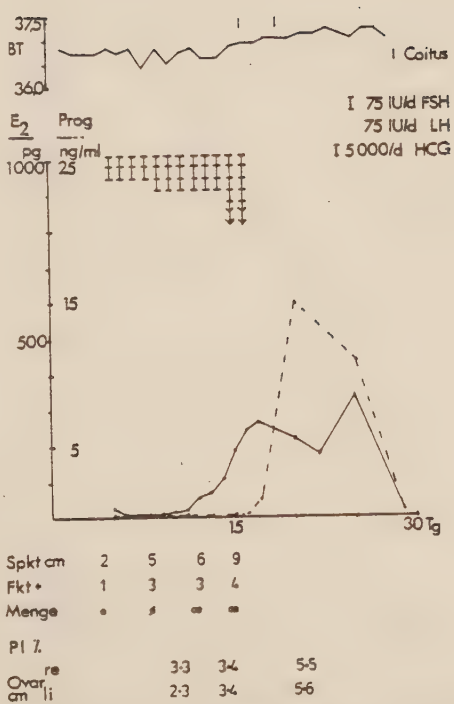


Abb.56: Pat.K.P. 24J.Hypogonad.sek. Amenorrhoe post pill,2.Zyk.ovul.

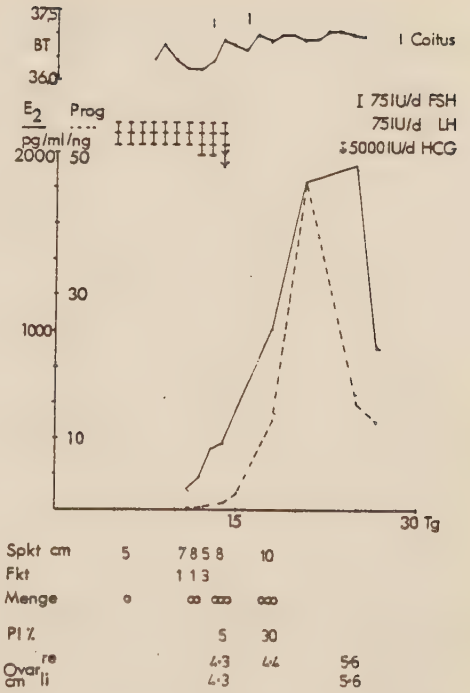


Abb.57:Pat.L.G. 29J. Hypogonad.sek. Amenorrhoe postpill, 1.Zyk. ovul.

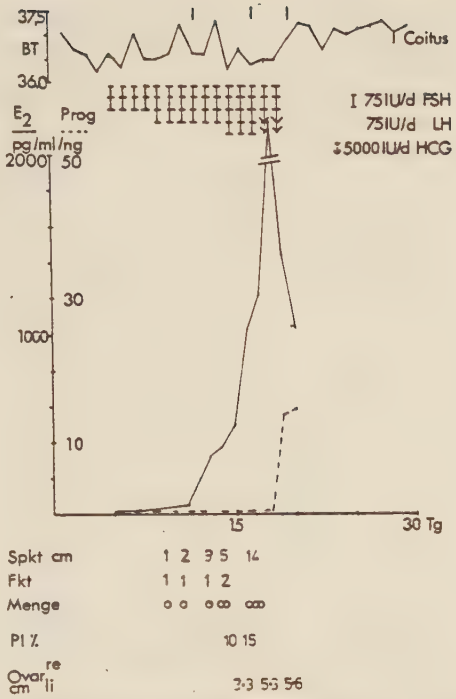


Abb.58: Pat.L-G. 29J.Hypogonad.sek. Amenorrhoe post pill, 2.Zyk. ovul.

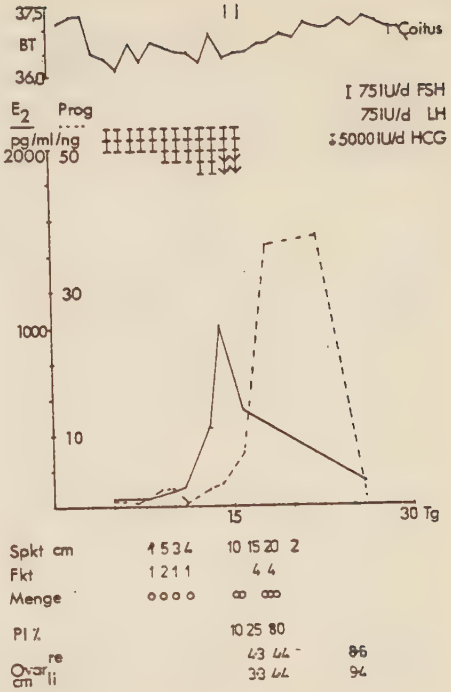


Abb.59: Pat.L.G. 29J. hypogonad.sek. Amenorrhoe post pill,3.Zyk. ovul.

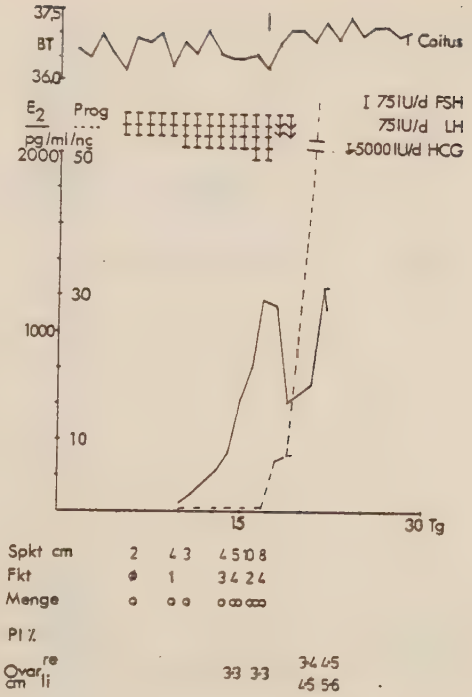


Abb.60: Pat.L.G. 29J. hypogonad.sek. Amenorrhoe post pill, 4.Zyk. ovul-

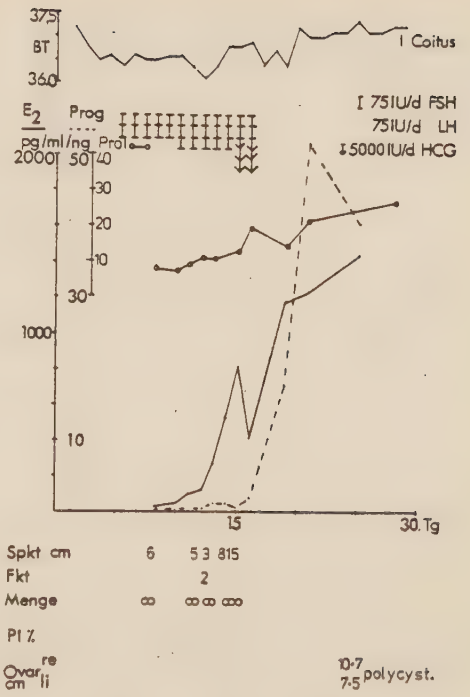


Abb.61: Pat.L.G. 29J. hypogonad. sek. Amenorrhoe post pill, 5.Zyk. ovul.

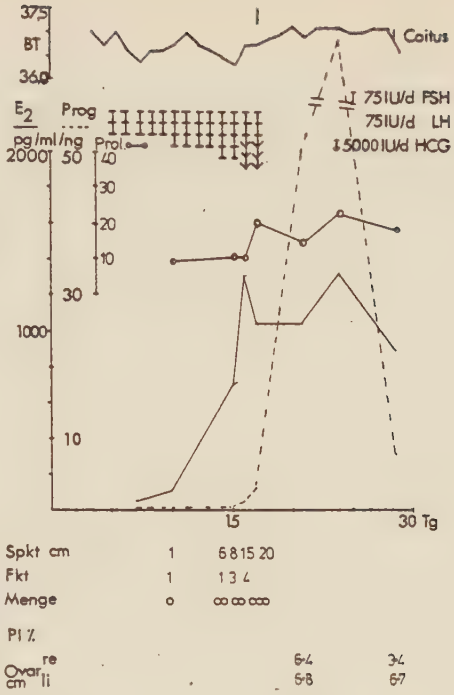


Abb.62: Pat.L.G. 29J. hypogonad. sek. Amenorrhoe post pill, 6.Zyk. ovul.

4. Diskussion der Ergebnisse

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Untersuchung mit den Resultaten anderer Untersuchungen, so zeigt sich, daß die Therapieerfolge mit HMG/HCG überdurchschnittlich gut sind. Wie aus der Sammelstatistik von Katz et al (1973) hervorgeht, liegt eine Graviditätsrate von 64% im oberen Drittel der Erfolgsskala; die niedrigste Graviditätsrate liegt bei 25%, die höchste bei 71% bei einem Mittelwert von 44%. Ferner liegt die Behandlungsintensität (Zahl der Behandlungen pro Patientin) mit 2,06 und die Behandlungseffizienz (Zahl der Behandlung pro Gravidität) mit 3,19 sehr niedrig (Schmidt-Elmendorff 1973: Behandlungsintensität 3,2, Behandlungseffizienz 6,9, Schwangerschaftsrate 46%). Breckwoldt (1976) berechnte für 6832 Zyklen eine Graviditätsrate von durchschnittlich 36% bei einer Behandlungsintensität von 2,4 und Behandlungseffektivität von 6,6. Dies zeigt, daß unsere Graviditätsrate relativ hoch liegt und somit die Behandlungseffizienz wesentlich niedriger liegt.
Bezüglich der Wirksamkeit der zwei verwendeten Medikamente zeigt sich bei Pergonal^{R} eine etwas höhere Ovulationsrate von 89%, während die Graviditätsrate sich unwesentlich unterscheidet. Den von Breckwoldt (1972) festgestellten deutlich ungünstigeren Behandlungseffekt für Pergonal^{R} konnte in dieser Untersuchung nicht verifiziert werden. Die Ergebnisse stimmen ungefähr mit denen von Bettendorf et al (1972) überein, der für Pergonal^{R} eine Ovulationsrate von 80% und für Humegon^{R} von 82% feststellte; allerdings liegt unsere Graviditätsrate bezogen auf die Anzahl der Zyklen mit 31% für Pergonal^{R} und 33% für Humegon^{R} deutlich höher (Bettendorf et al 1972: Pergonal^{R} Grav. Rate 20%, Humegon^{R} 17%).

Die verabreichten HMG- Dosen pro Zyklus beliefen sich auf 2412 I.U. FSH in der Gruppe der hypogonadotropen Patientinnen, in der Gruppe der normogonadotropen Patientinnen $\bar{x}$= 1881 I.U. FSH. Dieser hochsignifikante Unterschied wird auch von Katz et al (1973) beschrieben, wobei dessen Mittelwerte noch extremer differieren ($\bar{x}$= 2924 I.U. FSH, $\bar{x}$normo= 1348 I.U. FSH). Daraus läßt sich folgern, daß hypogonadotrope Patientinnen wesentlich mehr HMG zur Ovulationsauslösung benötigen als Normogonadotrope.

Vergleicht man die Hormonprofile für Oestradiol und Progesteron mit denen von Bettendorf et al (1973), so läßt sich eine große Ähnlichkeit feststellen. Die Absolutwerte für Progesteron liegen im selben Bereich, während die Oestradiolwerte etwas höher liegen. Interessanterweise weist der Summenscore für gravide Zyklen ebenso einen Abfall der Plasmasteroide (E_2 und Prog.) auf, wie in unserer Untersuchung. Insofern wäre die Erklärung mit dem zu diesem Zeitpunkt beginnenden physiologischen HCG- Anstieg durchaus plausibel. Seine höheren Oestradiolwerte in der Lutealphase in der nichtgravide Stichprobe können wir nicht bestätigen.

Wie Black et al (1974) zeigen konnte, ist es am günstigsten, HCG am Tage des Oestradiolgipfels zu geben. Ferner verfolgte er die anovulatorischen Zyklen, die zwar einen zweigipfligen Oestradiolverlauf zeigen aber keinen Progesteronanstieg. Diesen Verlauf konnten wir teilweise verifizieren, insbesondere bei hyperprolaktinämischen, anovulatorischen Zyklen. Die Plasmaprofile der stimulierten Zyklen lagen ebenfalls wesentlich über den normalen Plasmawerten.

Wie aus dieser Untersuchung hervorgeht, unterscheidet sich der präovulatorische Oestradiolverlauf signifi-

kant zwischen graviden und nichtgraviden Zyklen und kann somit als Prognostikum herangezogen werden. Allerdings ist nicht der Absolutwert, sondern die Anstiegssteilheit der ausschlaggebende Faktor.
Für den Progesteronverlauf ergibt sich ein etwas verfrühter Anstieg gegenüber einem normalen menstruellen Zyklus. Breckwoldt (1976) erklärt dies mit einer verfrühten Luteinisierung der Follikel, bevor sie die volle Reife erreichen.
Die Progesteronwerte steigen in den stimulierten Zyklen wesentlich höher an als im normalen menstruellen Zyklus, was Bettendorf et al (1973) mit mehreren corpora lutea erklären.
Inwieweit ein präovulatorischer Oestradiolwert als Prädiktorvariable für eine Überstimulation dient, ist fraglich, da in der Literatur die Angaben zwischen 700pg/ml (Mc Garrigle 1974) und 1.500 - 2.000pg/ml (Bettendorf et al 1973) schwanken.
Wie von Schenker et al 1978 festgestellt wurde, ist eine Ovarvergrößerung von größer 5x5cm das erste Anzeichen einer Überstimulation.
In dieser Untersuchung trat in 32 Zyklen(32,3%) eine Ovarvergrößerung göβer 5x5cm auf; da sie aber oft ohne jegliche klinische Zeichen eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms einhergingen, scheint mir eine Ovarvergrößerung größer 7x7cm als kritische Grenze geeigneter (Spadoni et al 1967). In vier Zyklen (4%) trat ein mittelschweres Hyperstimulationssyndrom auf.
Im Vergleich mit anderen Ergebnissen liegt der Prozentsatz der leichten Überstimulationen etwas höher, dafür der Prozentsatz für ein mittelschweres Überstimulationssyndrom wesentlich niedriger und für ein schweres Überstimulationssyndrom liegen die Werte anderer Untersuchungen bei durchschnittlich 10%. (Schenker et al 1978).
Es wird immer schwierig sein, ein valides Maß für eine

Überstimulation zu finden, weil, wie aus der Untersuchung hervorgeht, die Oestradiolwerte sich erst kurz vor der Ovulation signifikant unterscheiden und zu diesem Zeitpunkt die HCG- Gabe schon begonnen hat.
Die Mehrlingsgeburtenrate lag in dieser Untersuchung bei 19,3%, was verglichen mit anderen Autoren (Katz et al 1973) durchaus in der Norm liegt. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß in diesem Kollektiv nur Zwillinge auftraten, was für die Überlebenschance durchaus relevant ist.
Die HMG- Gesamtdosis für Zwillinge unterschied sich nicht wesentlich von der Gesamtdosis für Einlinge, was im Widerspruch zu den Ergebnissen von Schmidt-Elmendorff (1973) steht, der bei Zwillingen signifikant höhere FSH Dosen fand.
Oelsner et al (1978) liegen mit einer Mehrlingsgeburtsrate von 32,5% wesentlich höher bei einem Stichprobenumfang von 1897 Zyklen.
Die Abortrate lag mit 9,63% deutlich unterhalb der Ergebnisse anderer Autoren (Bettendorf et al 1972, Katz et al 1973, Oelsner et al 1978), wobei aus den Steroidprofilen während der stimulierten Zyklen keine Anzeichen für einen Abortus ableitbar waren.
Einen deutlichen Störfaktor der HMG/HCG Therapie stellt die Hyperprolaktinämie dar. Dies zeigt sich schon darin, daß die Graviditätsrate bei den hyperprolaktinämischen Frauen deutlich niedriger war (11%).

5. Statistischer Vergleich der Ergebnisse

Tab. 8 stat. Vergleich von Oestradiolmittelwerten
d. ovulat./grav. Stichprobe pg/ml

Tg.	$\bar{x} \pm SD$ nicht grav.	$\bar{x} \pm SD$ grav.	t-Test	L
-7/8	79 ± 103	55 ± 26	0,64	n.s.
-6	114 ± 86	144 ± 87	0,91	n.s.
-5	145 ± 94	230 ± 145	2,15	2,5%
-4	280 ± 253	299 ± 191	0,23	n.s.
-3	400 ± 298	869 ± 914	2,49	1%
-2	626 ± 443	889 ± 631	1,78	5%
-1	878 ± 548	1156 ± 709	1,71	5%
0	837 ± 560	1188 ± 576	2,19	2,5%
+1	1002 ± 635	1152 ± 791	0,52	n.s.
+2	890 ± 586	759 ± 693	0,57	n.s.
+3	862 ± 689	970 ± 626	0,40	n.s.
+4	900 ± 526	901 ± 698	0,01	n.s.
+5/6	1133 ± 932	1266 ± 615	0,50	n.s.
+7/8	1407 ± 862	1743 ± 938	0,94	n.s.
+9/10	1000 ± 799	1328 ± 1320	0,88	n.s.
+11/12	482 ± 508	964 ± 1043	1,64	5%
+13/14	310 ± 359	1298 ± 1007	2,12	2,5%

Tab. 9: Statistischer Vergleich der Progesteron-mittelwerte der nicht graviden/graviden Stichproben ng/ml

Tg.	$\bar{x} \pm$ SD nicht grav.	$\bar{x} \pm$ SD grav.	t-Test L
+13/14	3,51 ± 4,16	115,13 ± 77,64	2,83 1%.
+11/12	4,86 ± 5,89	93,45 ± 157,00	2,75 0,5%
+ 9/10	35,41 ± 88,09	42,35 ± 39,36	0,26 n.s.
+ 7/8	55,80 ± 50,50	106,90 ± 136,37	1,47 n.s.
+ 5/6	49,22 ± 49,48	64,15 ± 58,49	1,00 n.s.
+ 3/4	30,77 ± 44,91	47,38 ± 32,79	1,53 n.s.
+ 1/2	11,18 ± 11,47	10,68 ± 9,54	0,16 n.s.
0	2,52 ± 2,68	4,04 ± 3,82	1,74 5%
-1	1,73 ± 1,54	2,78 ± 2,41	1,86 5%

Tab. 10: Statistischer Vergleich der Oestradiolmittelwerte der überstimulierten/nicht überstim. Zyklen pg/ml

Tg.	$\bar{x} \pm$ SD überst.	$\bar{x} \pm$ SD n.überst.	t-Test L
-7/8	89 ± 115	48 ± 27	1,23 n.s.
-6	136 ± 102	119 ± 84	0,43 n.s.
-5	168 ± 120	160 ± 111	0,20 n.s.
-4	262 ± 178	291 ± 267	0,11 n.s.
-3	695 ± 791	537 ± 556	0,82 n.s.
-2	726 ± 432	747 ± 605	0,14 n.s.
-1	1234 ± 637	815 ± 576	2,71 1%
0	998 ± 530	819 ± 592	0,97 n.s.
+1	1440 ± 870	816 ± 432	2,28 2,5%
+2	1206 ± 939	665 ± 288	2,45 1%
+3	1180 ± 686	522 ± 353	2,77 1%
+4	911 ± 586	903 ± 585	0,03 n.s.
+5/6	1441 ± 1073	875 ± 433	2,38 1%
+7/8	1653 ± 984	1223 ± 540	1,37 n.s.

Tab. 11: Statistischer Vergleich der Oestradiol-mittelwerte zwischen Einlingen und Zwillingen pg/ml

Tg.	$\bar{x} \mp$ SD Zwillinge	$\bar{x} \mp$ SD Einlinge	t-Test	L
-6	124 ± 83	158 ± 94	0.59	n.s.
-4/5	289 ± 160	260 ± 177	0.33	n.s.
-2/3	447 ± 412	936 ± 796	1.46	n.s.
0/-1	1038 ± 615	1197 ± 659	0.62	n.s.
+1	843 ± 515	1286 ± 884	0.80	n.s.
+2	786 ± 615	1092 ± 985	0.67	n.s.
+3/4	664 ± 369	1004 ± 679	1.06	n.s.
+5/6	1220 ± 351	1273 ± 656	0.11	n.s.
+7/8	1243 ± 308	1552 ± 1208	0.50	n.s.

Tab. 12: Statistischer Vergleich der Progesteron-mittelwerte zw. Einlingen u. Zwillingen ng/ml

Tg.	$\bar{x} \mp$ SD Zwillinge	$\bar{x} \mp$ SD Einlinge	t-Test	L
0	3,59 ± 2,66	4,13 ± 4,07	0.25	n.s.
+1/2	12,93 ± 6,43	10,26 ± 10,22	0.43	n.s.
+3/4	59,52 ± 33,65	44,38 ± 32,74	0.92	n.s.
+5/6	57,11 ± 52,14	65,39 ± 60,92	0.22	n.s.

6. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie wurden die Hormonprofile für Oestradiol und Progesteron bei 48 Patientinnen, die wegen Sterilität mit HMG/HCG behandelt wurden, verfolgt.
Durch die Therapie konnten 31 Schwangerschaften erzielt werden, was einer Graviditätsrate von 64,6% entspricht. Die Behandlungsintensität lag bei 2,06 Zyklen pro Patientin. Bezogen auf die Effizienz der Therapie ergab sich ein Quotient von 3,19 Zyklen pro Gravidität.
Die verabreichten HMG - Dosen pro Zyklus lagen bei Patientinnen mit hypogonadotroper Basissekretion wesentlich höher als bei Patientinnen mit normogonadotroper Sekretion.
In 16 Fällen erfolgte ein spontaner Geburtsverlauf, bei vier Patientinnen mußte eine sectio caesari durchgeführt werden; bei einer Patientin wurde ein partus per forceps durchgeführt und in einem Fall ein partus per vacuum.
Bei drei Patientinnen trat ein abortus incompletus auf (9,67%).
25 Schwangerschaften endeten mit Einlingen, 6 Frauen bekamen Zwillinge (19,3%).
Von den 99 stimulierten Zyklen wiesen 28 Zyklen geringgradige Überstimulationszeichen auf, in 4 Fällen traten mittelgradige Überstimulationszeichen auf.
9 Patientinnen wiesen eine Hyperprolaktinämie auf, wobei nur eine hyperprolaktinämische Patientin gravide wurde (11%).

Die Stichprobe der graviden Zyklen unterschied sich signifikant im praeovulatorischen Oestrogen-verlauf von den nicht - graviden Zyklen.
Die Progesteron- und Oestrogenwerte der graviden Zyklen lagen im Mittel höher als die der nicht - graviden Zyklen.
Die verwendeten Medikamente (Pergonal^{R} der Firma Serono und Humegon^{R} der Firma Organon) waren in dieser Studie ungefähr gleich erfolgreich.

7. Literaturverzeichnis

ABRAHAM G.E.,SWERDLOFF R.,TULCHINSKY D. and ODELL W.: Radioimmunoassys of plasma-progesteron

J. clin. Endocrinol. Metab. 32, 619 (1971)

BETTENDORF G.: Zum Problem der Gonadotropinbehandlung bei weiblicher Sterilität.

Z.f. Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 36, 1018 (1976)

BETTENDORF G.,BRECKWOLDT M.: Klinisch experimentelle Untersuchung mit hypophysärem Human-Gonadotropin.

Arch. Gynäk. 199, 423 (1964)

BETTENDORF G., APOSTOLAKIS M., VOIGT K.D.: Darstellung hochaktiver Gonadotroponfraktionen aus menschlichen Hypophysen und deren Anwendung beim Menschen.

Proc. 3. World Congr.Gynaec.Obstet. 1,76, (1961)

BETTENDORF G., LEHMANN F., BRECKWOLDT M.: Induction of Ovulation with human Gonadotropins, Analysis of Plasma Stereoid Pattern

endocrinologie experimentals. Vol.7,215, (1973)

BETTENDORF G., BRECKWOLDT M. u. LEHMANN F.: Ovulationsauslösung mit Gonadotropin

Zbl. Gynäk. 94, 1687 (1972)

BLACK W.P., COUTTS J.R.T., DODSON KAY S., RAO L.: an assessment of urinary and plasma steroid estimations for monitory treatment of anovulation with ponadotropins.

J. of obstetrics and gynaecology of British Commonwealth, Vol. 81, 667 (1974)

BRECKWOLDT M.: Die Behandlung der weiblichen Sterilität mit Gonadotropinen.

Medizin. Klinik, 873,(1972)

BRECKWOLDT M.: Probleme der Gonadotropinbehandlung bei weiblicher Sterilität. In:

Fortschritte d. Fertilitätsforschung Bd. III, 4, (1976)

BUXTON L. C., Hermann W.: Induction of ovulation with human gonadotropins.

Am. J. Obstet. Gynec. 81, 584 (1961)

CROOKE A.C., BUTT, W. R., PALMER, R., MORRIS, R., EDWARDS, R. L., ANSON, C.: clinical trial of human gonadotropins.

J. Obstet. Gynaec. Brit. Commonwealth, 70, 604, (1963)

CROSIGNANI P. G. and ROBYN, C.: Prolactin and human reproduction.

London, 1976, Academic Press

DIGNAM, W. J., PARLOW, A. F., DAENE, T. A.: Serum FSH and LH Measurements in the Evaluation of Menstrual Disorders.

Ame. J. Obstet. Gynec. 105, 679, (1969)

FRIEDRICH, E., JAEGER-WHITEGIVER, E.R., BIEDER, M., HALVERSCHEIDT, H., BENKE, B., PALLAI, P., KELLER, E., SCHINDLER, A.E.:
Acta Endocr. 85, 184-189, (1974)

GEMZELL, C. E., DICZFALUSY, K.G., TILLINGER, A.:
Clinical effect of a partially purified preparation of human pituitary follicle stimulating hormone.
Ciba Found. Coll. Endocrin., 13, 191, (1960)

GEMZELL, C. E., DICZFALUSY, K.G., TILLINGER, A.:
Clinical effects of Human Pituitary Follicle Stimulating Hormons (FSH)
J. clin. Endocr., 18, 1333, (1974)

INSLER, V., BETTENDORF, G.: Clinical Application of human Gonadotropins
Thieme Stuttgart 1970

INSLER, V., BETTENDORF, G.: Advances in diagnosis and treatment of infertility
Elsevier North Holland, Inc. 1981

INSLER, V., LUNENFELD, B.: Diagnose und Therapie endokriner Fertilitätsstörungen der Frau
Grosse Verlag Berlin 1977, 64

JOEL, E.W., SCHÖNBERG, G.K., ILG, W. und KELLER, E.:
Radioimmunoassay and related procedures in medicine
Vol. I, I. A. E. A. Wien, S. 45, (1974)

KATZ, M., LUNENFELD, B., INSLER, V.: Induction of Ovulation with Gonadotropins

South Afr. J. of Obstet. and Gynaecol. 47, 1272, (1973)

KELLER, E., FRICK, V., SCHIER, U., JAEGER-WHITE-GIVER, E., FRIEDRICH, E., GÖSER, R., JOEL, E. W. und SCHINDLER, A. E.; Hormonprofile bei Patientinnen mit psychogener Amenorrhoe
In: Psychosomatic Medicine in Obstetrics and Gynecology, Karger, Basel (1975)

LUNENFELD,B.,MENZI,A.,VOLET,B.: Clinical effects of human postmenopausal gonadotropins.

1. Int. Congr. Endocrin., 295, (1960)

LUNENFELD,B.,SULIMOVICI,S., RABAU, E.: Les effets des gonadotropines urinaires des femmes menopusee sur l'ovaire humain

C. R. Soc. Franc. Gynéc., 32, 291, (1962)

LUNENFELD, B.: Treatment of anovulation by human gonadotropins.

J. int. Fed. Gynec. Obstet. 1, 153, (1963)

LUNENFELD, B., INSLER, V., RABAU, E.; Die Prinzipien der Gonadotropin Therapie

Acta endocrinologica, Suppl. 148, 52 - 101

MC GARRIGLE, H. H. G., RAWANSKA, E., LITTLE, V., SWYER, G. J. M.: Plasma.oestradiol and progesterone estimations in the monitoring of the induktion of the ovulation.

J. Endocr. 61, 31 - 32, (1974)

NOCKE, W., LEYENDECKER, G.: Neue Erkenntnisse über die endokrine Physiologie des menstruellen Cyclus.

Gynäkologe, 5, 39, (1972 a)

NOCKE, W., LEYENDECKER, G.: Neue Erkenntnisse über die endokrine Physiologie des menstruellen Cyclus.

Gynäkologe, 12, 58, (1972 b)

OBOLENSKY, W., KÄSER, O.: Ovulation und Ovulationsauslösung.

Bern, Stuttgart, Wien (1975), 15

OELSNER, G., SERR, D.M., MASHIACH, S., BLANKSTEIN, J., SWYER, G., LUNENFELD, B.:
The study of induction of ovulation with menotropins.

Fert. and Sterility, Vol. 30 , 538, (1978)

RABAU, E. S., LUNENFELD, B., INSLER, V.: The treatment of fertlity disturbances with special references to the use of human gonadotropins

Edits. Ch. A. Joel, S. Karger, Basel, 1971,508

RABAU, E., SERR, D. M., DAVID, A., LUNENFELD, B.:
Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility.
Brit. J. 4, 446-449, (1967)

ROBYN, C., DELVOYE, P., NAKIN, J., VEKEMANS, M., BADAVI, M., PERES-LOPEZ, F. R.:
Physiological and pharmacologicial factors in influencing prolactin secretion and their relation to human reproduction.
In: Prolactin and human reproduktion (1976)

ROSEMBERG, E., COLEMAN, J., GIBREE, N., MC. GILLIVRAY:
Clinical effect of gonadotropins of human origin.
Fertil. and Steril. 13, 220, (1962)

SCHENKER, J. G., WEINSTEIN, D.: Ovarian Hyperstim. Syndromes; A current survey
Fertil. and Steril. 30, 255-268, (1978)

SCHINDLER, A. E., KELLER, E., SCHNEIDER, H. P. G.:
Regulation of the human female reproductive system by feedback mechanisms.
in Ed.: D. Gupta and W. Voelter, hypothalamic hormones- structure, synthesis and biological activity, Weinheim 1975

SCHINDLER, A. E., KELLER, E., JAEGER-WHITEGIVER, E. R. GÖSER, R. und FRIEDRICH, E.: Vergleich von diagnostischen Kriterien und Ergebnissen der medikamentösen Ovulationsauslösung bei Amenorrhoe.
Fortschritte der Fertilitätsforschung III 1976,113

SCHMIDT-ELMENDORFF, H.: Klinische und hormonanalytische Untersuchungen bei der Behandlung der gestörten Ovarialfunktion mit menschlichen Gonadotropinen.

Habil. Schrift 63, (1973)

SPADONI, L. R., KITCHIN, J. D., SCHINDLER, A. E., RATANASCOPA, V., HERRMANN, L.W.: Evaluation of ovarian response to HMG-Stimulation.

27, 1738-1745, (1967)

THOMPSON, C. R., HANSEN, L. M.: Pergonal^{R} (Menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy

Fertil. and Steril. Vol 21, 844, (1970)

L e b e n s l a u f

Am 24. Juni 1949 wurde ich, Hubert Egenrieder, als Sohn des Josef Egenrieder und seiner Ehefrau Antonie geb. Butz in Schwäbisch Gmünd geboren.
1955 trat ich in die Grundschule ein. Von 1959 bis 1966 besuchte ich das Parlergymnasium in Schwäbisch Gmünd. Darauf wechselte ich an das Wirtschaftsgymnasium, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.
Im Sommersemester 1971 begann ich an der Universität Tübingen das Studium der Psychologie, das ich 1978 mit der Diplom-Hauptprüfung beendete.
Im Sommersemester 1974 begann ich an der Universität Hohenheim das Medizinstudium, wechselte 1975 an die Universität Tübingen, wo ich nach vier Semestern die ärztliche Vorprüfung bestand.
Die ärztliche Prüfung legte ich am 28. Oktober 1981 nach Ableistung des Internatsjahres an den Universitätskliniken in Tübingen ab.